

**IONENPAARVERTEILUNG QUARTÄRER
AMMONIUMVERBINDUNGEN IN
MEHRKOMPARTIMENTSYSTEMEN IM HINBLICK
AUF DAS RESORPTIONSVERHALTEN
DISSOZIIERTER ARZNEISTOFFE**

Gerhard Schneider

1974



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551922_0061

IONENPAARVERTEILUNG QUARTÄRER AMMONIUMVERBINDUNGEN IN MEHR-
KOMPARTIMENTSYSTEMEN IM HINBLICK AUF DAS RESORPTIONSVERHALTEN
DISSOZIIERTER ARZNEISTOFFE

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n
zur Erlangung des Doktorgrades
der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Gerhard Schneider
aus München

München 1974



1. Berichterstatter: Professorin Dr. Elsa Ullmann
 2. Berichterstatter: Professor Dr. Gerhard Ertl
- Tag der mündlichen Prüfung: 28.10.1974

Die vorliegende Arbeit wurde in der pharmazeutisch-technologischen Abteilung des Instituts für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München durchgeführt.

Meiner hochverehrten akademischen Lehrerin

Frau Professor Dr. Elsa ULLMANN,

unter deren Anleitung diese Arbeit entstand, danke ich herzlich für die unermüdliche Betreuung und vielfältige Förderung meiner Untersuchungen.

In ganz besonderem Maße danke ich

Herrn Dr. Bernhard C. LIPPOLD,

der mit überaus wertvollen Anregungen und Diskussionshinweisen meine Untersuchungen intensiv gefördert und bereichert hat.

Mein Dank gilt auch Herrn Studienrat H. Schirutschke und Herrn Dr. A. Neiß für die freundliche Unterstützung bei der Auswertung der Meßergebnisse am Digital- bzw. Analogrechner. Dem Direktorat des Max Planck-Gymnasiums sowie dem Institut für medizinische Statistik und Datenverarbeitung (IMSD) der TU München danke ich für die Nutzung der genannten Rechenanlagen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. Einführung .	1
II. Ergebnisse der Untersuchungen	3
1. Physikalisch-chemische Eigenschaften der Arzneistoffe und der Lipidphase	
1.1 Arzneistoffe	3
1.1.1 Tetraalkylammonium- und Cholinesterbromide	3
1.1.2 Homologe Benzilsäurecholinesterbromide	3
1.1.2.1 Schmelzpunkte und Löslichkeit	6
1.1.2.2 Oberflächenspannung	11
1.2 Lipidphase	12
2. Verhalten quartärer Ammoniumverbindungen in Mehrkompartimentsystemen	13
2.1 Verteilungskoeffizienten zwischen n-Octanol und Wasser in Abhängigkeit von Arzneistoffstruktur und Salzzusatz	14
2.1.1 Theoretische Grundlagen	14
2.1.2 Homologe Benzilsäurecholinesterbromide	16
2.1.3 Homologe Benzilonium-n-Alkylsulfonate	21
2.1.4 Einfluß verschiedener Salze	23
2.2 Ionenpaarbildung in n-Octanol und n-Octanol-Wassermischungen in Abhängigkeit von der Art der Arzneistoffe und der Zusammensetzung der Lipidphase	26
2.2.1 Kationen verschiedener Struktur	26
2.2.2 Einfluß des Wassergehaltes der Lipidphase	33
2.2.3 Vergleich der Ergebnisse unter Berücksichtigung der Bestimmungsmethoden	37

II

	Seite
2.3 Kinetische Untersuchungen im "Dreiphasen- modell"	38
2.3.1 Optimierung der Rührgeschwindigkeit	39
2.3.2 Beziehungen zwischen Verteilungskoeffizient und Verteilungsgeschwindigkeit	44
2.3.2.1 Variation von Kation und Anion sowie Auswirkung von Salzen	44
2.3.2.2 Einfluß der Versuchsbedingungen	57
2.3.2.2.1 Ausgangskonzentration	57
2.3.2.2.2 Temperatur	63
2.4 Simulierung der Verteilung unter "sink"- Bedingungen	67
3. Vergleich von in-vitro und in-vivo Untersuchungen	69
3.1 Buccaler Resorptionstest	71
3.2 Diskussion über die Methode der buccalen Resorption	74
4. Schlußfolgerungen für die Optimierung der Verfügbarkeit dissoziierter Arzneistoffe	77
4.1 Zum Resorptionsvorgang	77
4.2 Zur Steuerung der Resorptionsgeschwindigkeit	79
III. Experimenteller Teil	82
1. Schmelzpunkte und Sättigungskonzentrationen	82
2. Ermittlung der Ionenpaardissoziations- konstanten	82
2.1 Leitfähigkeitsmessungen	82

III

	Seite
2.1.1	Auswertung unter Berücksichtigung der Ionenaktivitätskoeffizienten 84
2.1.2	Auswertung ohne Berücksichtigung der Ionenaktivitätskoeffizienten 87
2.2	Verteilungsverfahren 89
2.2.1	Auswertung unter Berücksichtigung der Ionenaktivitätskoeffizienten 89
2.2.2	Auswertung ohne Berücksichtigung der Ionenaktivitätskoeffizienten 93
3.	Verteilung im "Dreiphasenmodell" 95
3.1	Allgemeine Versuchsanordnung 95
3.2	Versuchsdurchführung 98
3.3	Auswertung der Meßergebnisse 99
3.4	Mechanismus des Phasenübertrittes 106
4.	Bestimmung relativer Diffusionswerte 112
5.	Herstellung der Benzilonium-n-Alkylsulfonate 113
6.	Buccaler Resorptionstest 114
IV.	Zusammenfassung 117
V.	Literatur 120

I. Einführung

Die unterschiedliche Wirkung homologer Arzneisubstanzen ist vielfach verursacht durch ihre differenzierten physikalisch - chemischen Eigenschaften (1,2,10,12,40,48). Diese beeinflussen biopharmazeutische⁺Vorgänge wie Freisetzung des Arzneistoffes aus der Arzneiform und sein Resorptionsverhalten sowie auch seine Verteilung, Metabolisierung und Ausscheidung. Die Erkennung der dabei ineinander greifenden bzw. sich überlagernden Gesetzmäßigkeiten erfordert ein schrittweises Vorgehen, wobei diese in - vitro genauer studiert werden können als in - vivo (95).

Der Resorptionsvorgang kann in - vitro simuliert werden. Den dazu entwickelten flüssig - flüssig 2- oder 3-Kompartimentmodellen (8,20,22,79,84,85,111) bzw. flüssig - festen Membranmodellen (21, 35,43) liegt die Simulation der passiven Diffusion der Arzneistoffe durch die Lipidmembranen des Gastro - Intestinaltraktes zugrunde. Die aus diesen Versuchen resultierende Verteilungskinetik wird mit physikalisch - chemischen Eigenschaften der Arzneimitteln wie Lösungsverhalten, Dissoziationsgrad, Diffusions- und Verteilungskoeffizienten in Zusammenhang gebracht. Es bestehen Bestrebungen die Ergebnisse mit in - vivo Untersuchungen zu korrelieren (40 - 42,64).

+ Nach Auffassung namhafter Autoren (95,104,105) versteht man unter Biopharmazie den Zusammenhang zwischen den physikalisch - chemischen Eigenschaften des Arzneistoffes bzw. der Arzneiform und der biologischen Wirksamkeit. Von besonderer Bedeutung sind dabei die Auswirkungen auf Ausmaß und Geschwindigkeit der Arzneistoffresorption, Metabolisierung und Ausscheidung.

Für die differenzierte Wirkung der homologen, meist hydrophilen, spasmolytisch wirkenden quartären Ammoniumverbindungen vom Typ der Cholinesterderivate sind solche Zusammenhänge ungeklärt. Es gibt nur Hinweise dafür, daß das Resorptionsverhalten und die Wirksamkeit in engem Zusammenhang stehen (61). Zum Resorptionsvorgang wurde noch keine einheitliche Theorie entwickelt. So werden sowohl einfache und erleichterte Diffusion (52,56,61,81) als auch Ionenpaarpassage (14,36,49,51,66) diskutiert. Nachfolgend sollen Untersuchungen zum physikalisch - chemischen Verhalten (Löslichkeit, Oberflächenaktivität, Verteilungskoeffizienten, Ionenpaarbildung) und zur Verteilung in einem "Dreiphasenmodell" nach SCHULMANN (85)⁺ die Basis schaffen sowohl für die Aufklärung von Mechanismus und Kinetik des Resorptionsvorganges als auch für die Optimierung der Verfügbarkeit stark dissoziierter, hydrophiler Arzneistoffe. Weiterhin wird untersucht, ob die in - vivo Methode der buccalen Resorption für die Bestätigung der in - vitro aufgefundenen Gesetzmäßigkeiten geeignet ist.

⁺ Für die Auswertung der Meßergebnisse wurde ein Analogrechner herangezogen (S. 101 f.)

II. Ergebnisse der Untersuchungen

1. Physikalisch - chemische Eigenschaften der Arzneistoffe und der Lipidphase
- 1.1 Arzneistoffe
- 1.1.1 Tetraalkylammonium- und Cholinesterbromide

Die unterschiedlichen physikalisch - chemische Eigenschaften der in Tab. 1 dargestellten quartären Ammoniumverbindungen kommen vor allem in ihrer Löslichkeit in Wasser bzw. wassergesättigtem n-Octanol zum Ausdruck. Eine geringe Erniedrigung der Oberflächenspannung (σ) wird bei höhermolekularen, lipophilen Verbindungen (<10%) deutlich, wobei Mizellbildung in der wäßrigen Phase auszuschließen ist. Die niedermolekularen Verbindungen wirken sich auf die Oberflächenspannung des Wassers praktisch nicht aus.

1.1.2 Homologe Benzilsäurecholinesterbromide

Die N-(2-Benziloyloxyäthyl)-N,N-dimethyl-N-alkylammoniumbromide (Abb. 1) (C_1 , C_2 , C_4 - C_6 , C_8 , C_{10} - C_{12} - Homologe) werden ohne Vorbehandlung, die C_3 - und C_7 -Homologen nach Umkristallisation aus Methanol zu den Versuchen verwendet (Hersteller: C.H. BOEHRINGER & Sohn, Ingelheim)

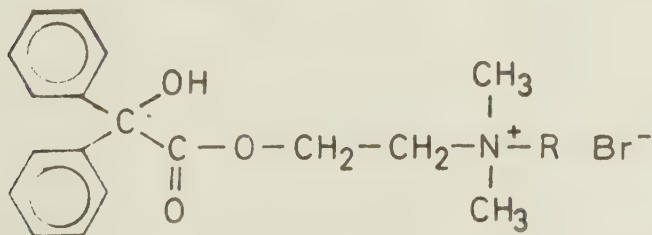
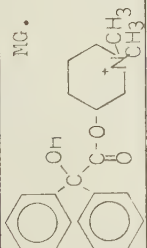
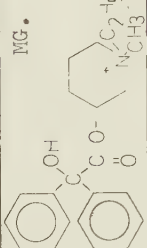
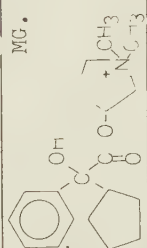
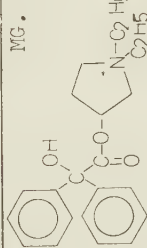
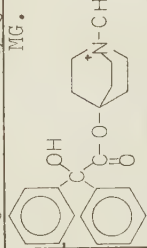


Abb. 1

Das Octylhomologe ist im Handelspräparat Lonarid[®] enthalten.

Tab. 1: Struktur und Eigenschaften der Tetraalkylammonium- und Cholinesterbromide

Freinamen, Handelsnamen ® , chem. Bezeichnung und Hersteller	Struktur der Kationen	σ^{++} [dyn/cm]	Sättigungskonzentration [Mol/l]	
			Wasser	n-Octanol H ₂ O-ges.
Tetramethylammoniumbromid (TMA) ⁺	MG. 154,1 	73,5	-	-
Fa. Schuchardt, München Tetraäthylammoniumbromid (TAA) ⁺	MG. 210,2 	72,6	-	-
Fa. Schuchardt, München Cholinbromid ⁺ (aus Chlorid hergestellt (55))	MG. 184,1 	73,2	-	-
Fa. Roussel-Uclaf, Paris Acetylcholinbromid ⁺	MG. 226,1 	73,4	-	-
Fa. Schuchardt, München Oxyphenoniumbromid Antrenyl ® (Methyl-diäthyl-(2-hydroxyäthyl)- ammoniumbromid)-cyclohexyl- mandelat)	MG. 428,4 	65,8	1,41	2,6 · 10 ⁻¹
Fa. Giba-Geigy, Wehr, Baden				

Mepenzolatbromid Cantil ⑤ (3-Hydroxy-1,1-dimethylpiperidin- iumbromid)benzilat Fa. Lakeside Labs., Inc. Milwaukee, USA		NG. 420,3	66,8	$1,6 \cdot 10^{-2}$	$7,6 \cdot 10^{-4}$
Pipenzolat-Methylbromid Piptal ⑤ (1-Methyl-1-äthyl-3-hydroxy- piperidiniumbromid)benzilat Fa. Lakeside Labs., Inc., Milwaukee, USA		MG. 434,4	68,6	$4,1 \cdot 10^{-1}$	$2,8 \cdot 10^{-2}$
Glycopyrroniumbromid Modapten ⑤ (3-Hydroxy-1,1-dimethyl-pyrrolidin- iumbromid)-cyclopentylmandelat Fa. A.H. Robins Comp., Richmond, USA		MG. 398,3	62,6	$6,7 \cdot 10^{-1}$	$1,2 \cdot 10^{-1}$
Benziloniumbromid Minelcin ⑤ (3-Hydroxy-1,1-diäthylpyrrolidin- iumbromid)benzilat Fa. Parke - Davis u. Co., Detroit, USA		MG. 434,4	67,0	1,6	$8,8 \cdot 10^{-2}$
Clidiniumbromid (3-Hydroxy-1-methyl-chinuclidinium- bromid)benzilat Fa. Hoffmann-La-Roche, AG, Grenzach, Baden		MG. 432,4	67,5	$8,7 \cdot 10^{-2}$	$1,2 \cdot 10^{-2}$

+ Bromidgehalt zwischen 97 und 98 % mittels Leitfähigkeitstitation
 ++ σ = Oberflächenspannung einer wäßrigen Lösung ($1,0 \cdot 10^{-2}$ Mol/l) bei $20 \pm 1^\circ \text{C}$;
 (Interfacialtensiometer, A.Krüss, Hamburg)

1.1.2.1 Schmelzpunkte und Löslichkeit

Während die Schmelzpunkte der Homologen vom Methyl- bis zum Butylderivat stark abfallen, steigen sie ab einer Alkylkette von 5 Kohlenstoffatomen mit jeder neuen CH_2 - Einheit allmählich und regelmäßig wieder an (Abb. 2).

Die Löslichkeit in Wasser bei $20 \pm 1^\circ\text{C}$ (Abb. 3), logarithmisch gegen die Zahl der Kohlenstoffatome aufgetragen, verringert sich mit einem Knick beim C_4 - Homologen. Die C_1 - bis C_4 - Derivate liegen auf einer Geraden mit der Neigung von 0,059 (1,15- fache Abnahme der Löslichkeit pro CH_2 - Einheit). Die Derivate ab C_5 dagegen bilden eine Gerade mit der Neigung von -0,273 (1,88- fache Abnahme der Löslichkeit pro CH_2 - Einheit). Die Löslichkeit der Homologen in wasserfreiem n-Octanol bei $20 \pm 1^\circ\text{C}$ (Abb. 4) steigt mit zunehmender Kettenlänge unregelmäßig an und erreicht mit dem Heptylderivat ein Optimum.

Die in Abb. 2-4 dargestellten Kurven zeigen zwischen dem Butyl- und Heptylderivat eine starke Änderung ihres Verlaufs. Da Schmelzpunkt und Lösungsverhalten von der Gitterenergie der Kristalle abhängig sind (10, 108), dürfte die Ursache dafür eine mit zunehmender Kettenlänge einhergehende Abwandlung der kristallinen Struktur sein. Bei den Anfangsgliedern der homologen Reihe spielt die polare Basisgruppe eine dominierende Rolle, die Schmelzpunkte sind daher hoch (Abb. 2). Die dabei auftretenden Streuungen könnten auf Koordinationsschwierigkeiten zwischen der Basisgruppe und den kleinen Alkylgruppen zurückzuführen sein (10). Mit zunehmender Zahl der Kohlenstoffatome verstärkt die Alkylkette ihren Einfluß auf die kristalline Struktur. Zunächst wird der

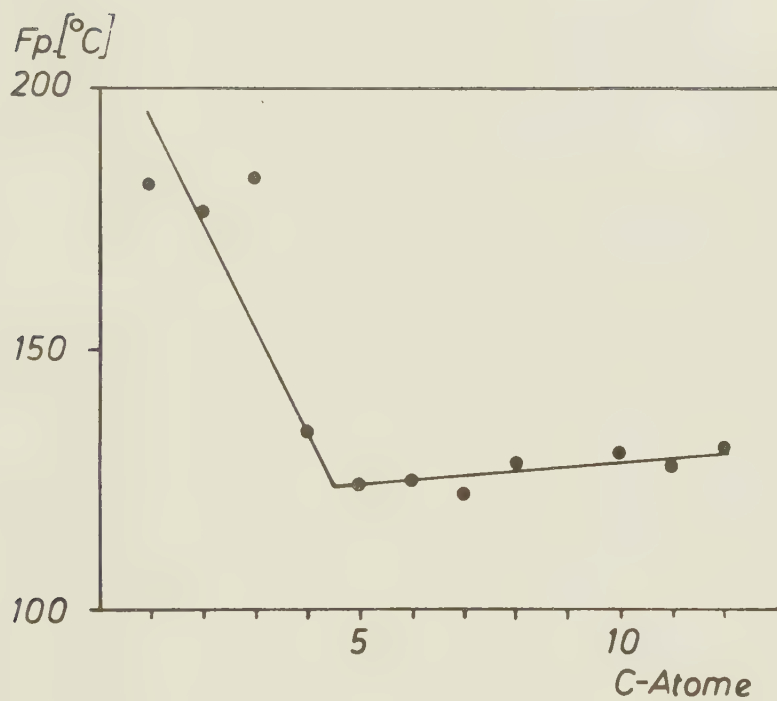


Abb. 2:

Schmelzpunkte der Homologen in Abhängigkeit von der
Zahl der Kohlenstoffatome

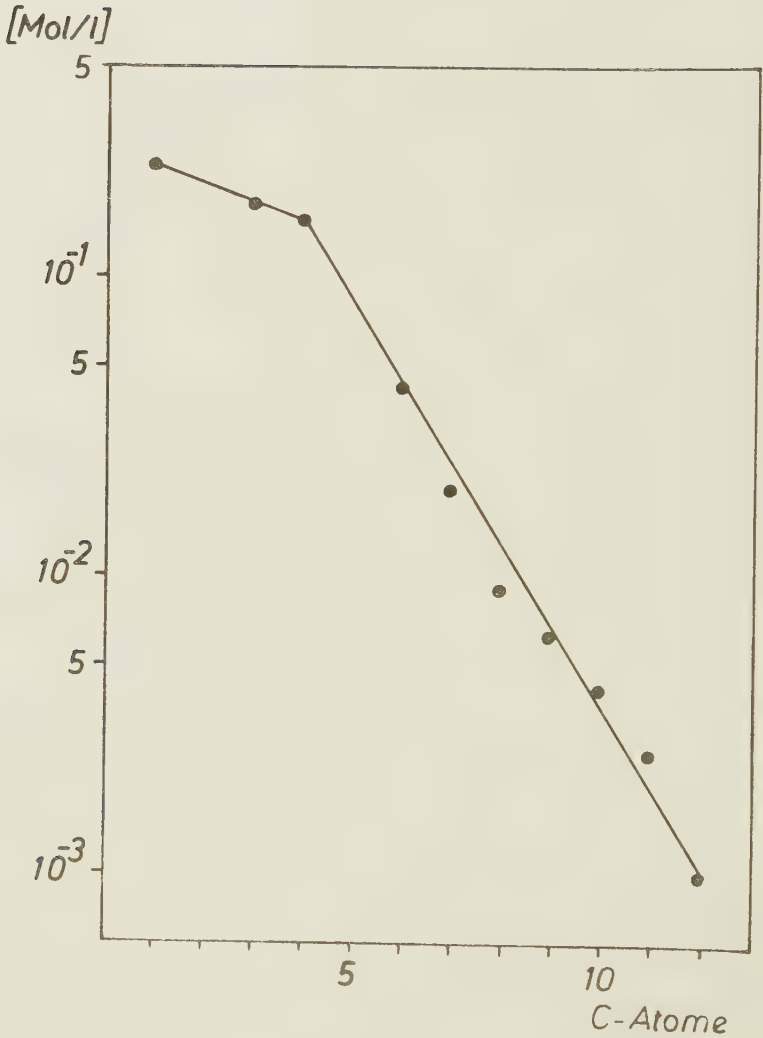


Abb. 3:

Halblogarithmische Darstellung der Sättigungskonzentration der Homologen in Wasser in Abhängigkeit von der Zahl der Kohlenstoffatome (Temp. $20 \pm 1^\circ C$)

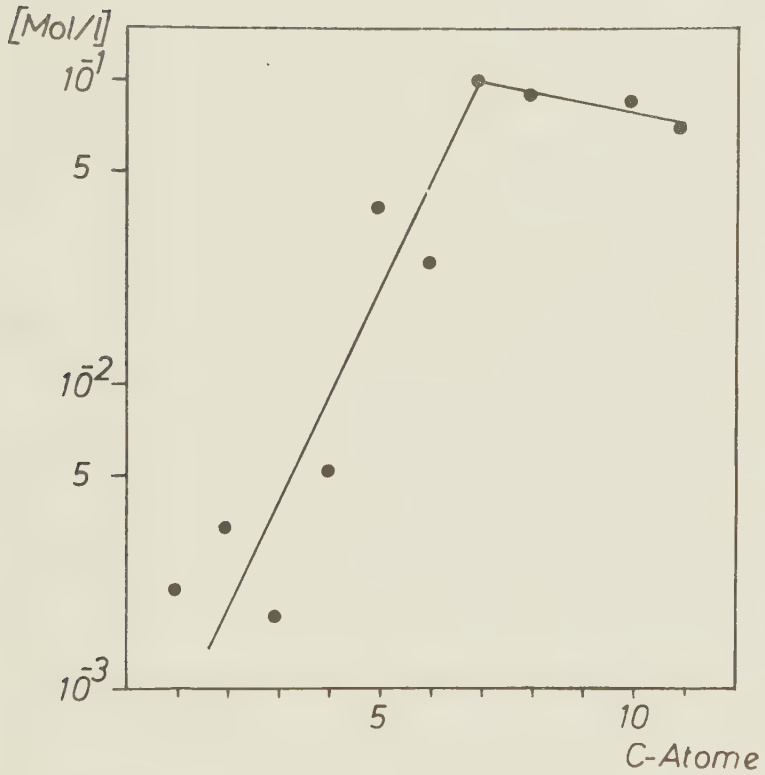


Abb. 4:

Halblogarithmische Darstellung der Sättigungskonzentration der Homologen in n-Octanol in Abhängigkeit von der Zahl der Kohlenstoffatome (Temp. $20 \pm 1^\circ C$)

Zusammenhalt der Basisgruppe geschwächt, die Schmelzpunkte fallen. Dann jedoch beginnt bei etwa 5 Kohlenstoffatomen in der Alkylkette die Kristallbildungsfähigkeit der Paraffine zu wirken; die Schmelzpunkte steigen an und streben einem Grenzwert von 150 - 180°C zu (Abb. 2)(10). Ähnliches Verhalten ist für eine Reihe anderer Verbindungen (10), so auch Cinchocainhomologe (13), p- Aminobenzoate (108) und Phenylalkylammoniumsulfonate (70) nachweisbar.

Der Verlauf der Schmelzpunktskurve beeinflusst auch die Gestalt der Löslichkeitskurve (Abb. 3 und 4). Die mit wachsender Kettenlänge abnehmende Löslichkeit in Wasser (Abb. 3) ist durch zunehmend hydrophobe Eigenschaften der Paraffinreste bedingt. Auf Grund der bis etwa zum Butylhomologen stark abfallenden Gitterenergie sinkt die Wasserlöslichkeit anfangs jedoch nur wenig. Da die Gitterenergie bei weiterer Kettenverlängerung aber wieder ansteigt, nimmt die Neigung der Löslichkeitsgeraden (Abb. 3) stark zu. Im Gegensatz dazu verläuft z.B. die entsprechende Kurve für flüssige Nikotinsäureester linear (68).

Das Lösungsverhalten der kurzkettigen Homologen in n-Octanol, steigende Löslichkeit mit wachsender Kettenlänge, ist auf den zunehmenden hydrophoben Charakter und die abnehmende Gitterenergie dieser Vertreter zurückzuführen. Die wieder steigende Gitterenergie verringert vom Heptylderivat ab die Löslichkeit in n-Octanol.

1.1.2.2 Oberflächenspannung

Eine deutliche Herabsetzung der Oberflächenspannung beginnt unter den gewählten Bedingungen ($5,0 \times 10^{-3} \text{ m}$ wäßrige Lösung) bei dem C_5 - Homologen. Mit steigender Zahl der CH_2 - Gruppen nimmt diese anfangs schwach, später stark zu (Abb. 5).

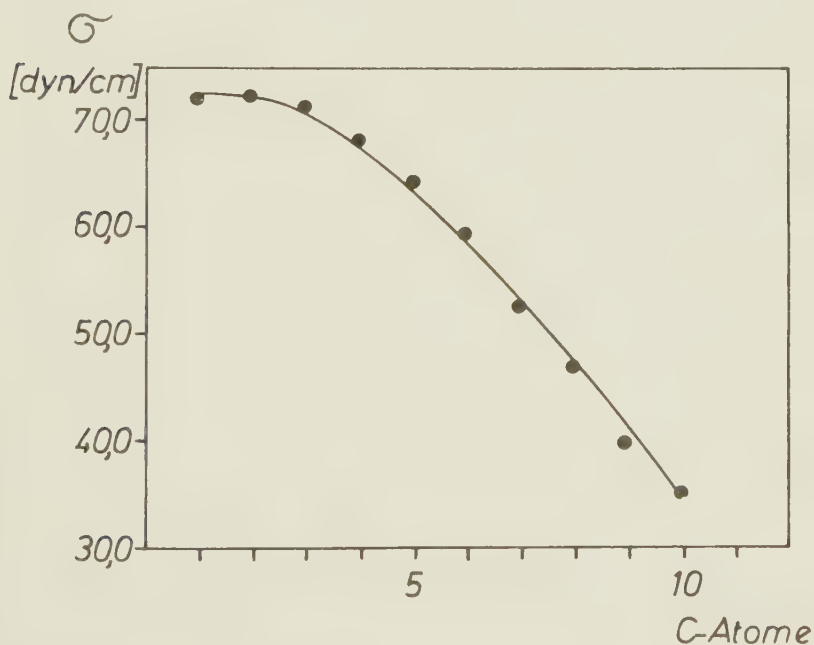


Abb. 5:

Oberflächenspannung (σ) wäßriger Lösungen der homologen Benzilsäurecholinesterbromide ($5 \times 10^{-3} \text{ Mol/l}$; Temp. $20 \pm 1^\circ \text{C}$, Interfacialtensiometer, A.KRÜSS, Hamburg)

Dies ist charakteristisch für homologe, amphiphile Substanzen. Vergrößerung des hydrophoben Anteils führt dabei zu verstärkter Anreicherung an der Grenzfläche. Diese ist allerdings nicht nur von der Kettenlänge, sondern auch von der Konzentration der Homologen abhängig. Die in Abb. 5 beim Butylderivat beginnende Erniedrigung der Oberflächenspannung ist daher uncharakteristisch, da dieser Befund je nach eingesetzter Konzentration bei höheren oder niedrigeren Homologen auftreten kann (13, 68, 92). Vielmehr gilt, daß entsprechend der TRAUBE'schen Regel pro zusätzliche CH_2 -Gruppe jeweils nur etwa ein Drittel der Konzentration des vorangehenden Homologen zur Erreichung des gleichen Wertes für die Grenzflächenspannung notwendig ist (92). Mizellbildung ist bei den quartären Benzilsäurederivaten nicht zu erwarten, wie Messungen der Oberflächenspannung wäßriger Lösungen des Octylhomologen bis zur Sättigung zeigen. (Konzentration: $1,0 \times 10^{-5}$ bis $1,0 \times 10^{-2}$ Mol/l; Oberflächenspannung: 71,8 bis 40,3 dyn/cm)

1.2 Lipidphase

Physikalisch - chemische Eigenschaften des n-Octanols und dessen Wassermischungen (1, 2, 3 Vol.%) wie Dielektrizitätskonstanten und Viskosität werden aus Werten der Literatur (67) berechnet (Tab. 2). Die Sättigungskonzentration von Wasser in n-Octanol wird mittels Karl-Fischer-Titration zu 3,06 Vol.% bei $20 \pm 1^\circ\text{C}$ bestimmt. Dieser Wert entspricht den Ergebnissen aus Messungen der Dielektrizitätskonstanten (67). Auf Grund der geringen Löslichkeit von ca. 0,06 Gew.% n-Octanol in Wasser (60) wird auf die Sättigung der wäßrigen Phasen mit n-Octanol bei Verteilungsversuchen und kinetischen Untersuchungen verzichtet.

Tab. 2:

Dielektrizitätskonstanten (ϵ) und Viskosität (η) von
n-Octanol und n-Octanol-Wassermischungen bei 20°C nach (67)

Konstanten von n-Octanol	Vol. %-Wasser			
	0	1	2	3
ϵ	10,25	9,55	9,15	8,94
η [cP]	8,892	8,673	8,839	8,43

2. Verhalten quartärer Ammoniumverbindungen in Mehrkompartmentssystemen

Für die Resorption eines gelösten Arzneistoffes aus dem Gastro - Intestinaltrakt und damit für die Wirksamkeit ist die Größe des Lipid/Wasser - Verteilungskoeffizienten von Bedeutung (11, 40, 46, 60, 87). Zur Simulierung von Lipid - Eiweißmembranen wird häufig n-Octanol herangezogen (31, 60, 109), das auf Grund seiner geringen Wasseraufnahme und der polaren alkoholischen OH- Gruppe physiologischen Verhältnissen sehr nahe kommt.

Im Rahmen der Untersuchungen zur in - vitro "Resorption" dissoziierter Arzneistoffe ist das Verteilungsverhalten quartärer Ammoniumverbindungen zwischen n-Octanol und Wasser und die Ionenpaarbildung in der Lipidphase von Interesse.

- 2.1 Verteilungskoeffizienten zwischen n-Octanol und Wasser
in Abhängigkeit von Arzneistoffstruktur und
Salzzusatz
- 2.1.1 Theoretische Grundlagen

Die quartären Ammoniumverbindungen liegen in der wäßrigen Phase vollständig dissoziiert vor, während sie in der organischen Phase zum größten Teil zu Ionenpaaren assoziieren. Für den Gleichgewichtszustand der Verteilung ist dies zu berücksichtigen.

Aus der Konzentration des Arzneistoffes in der organischen Phase (c_{org}) und in der wäßrigen Phase (c_{w}) ergibt sich der experimentelle Verteilungskoeffizient (S) (66, 93) (Gl. 1):

$$S = \frac{c_{\text{org}}}{c_{\text{w}}} \quad (\text{Gl. 1})$$

Unter Berücksichtigung der Gegenionkonzentration in der wäßrigen Phase wird der experimentelle Extraktionskoeffizient (E^{x}) (Gl. 2) (39, 66, 74, 88, 89) ermittelt:

$$E^{\text{x}} = \frac{c_{\text{org}}}{c_{\text{w}}} \quad (\text{Gl. 2})^{+}$$

Sowohl S als auch E^{x} sind experimentelle Größen und aus Grund des unterschiedlichen Dissoziationsgrades der Ionenpaare in der organischen Phase bei verschiedenen Konzentrationen von c_{org} von der Ausgangskonzentration abhängig.

+ Gl. 2 gilt unter der Annahme, daß keine Fremdelektrolyten anwesend sind: $c_{\text{Kation}} \cdot c_{\text{Anion}} = c_{\text{w}}^2$.

Das Verhältnis aus den Aktivitäten des dissoziiert vorliegenden Arzneistoffanteils in der organischen und in der wäßrigen Phase ist durch die Ionenverteilungskonstante (S_o) definiert (Gl. 3) (66, 93):

$$S_o = \frac{\alpha \cdot c_{org} \cdot i_{org}}{c_w \cdot f_w} \quad (Gl. 3)$$

In dieser Größe sind auch die Aktivitätskoeffizienten (f_{org}) und (f_w) der Ionen in der organischen bzw. wäßrigen Phase berücksichtigt⁺.

Das Verhältnis aus der Ionenpaarkonzentration in der organischen Phase (c_{IP}) und der Salzkonzentration in der wäßrigen Phase (c_w) wird durch die Ionenpaarverteilungskonstante (E) ausgedrückt (Gl. 4)(39, 66, 74, 88, 89):

$$E = \frac{c_{IP}}{c_w^2} \quad (Gl. 4)$$

Die konzentrationsunabhängigen Größen S_o und E werden aus den bei unterschiedlichen Ausgangskonzentrationen ermittelten experimentellen Verteilungskoeffizienten (S) bzw. Extraktionskoeffizienten (E^X) ermittelt (S.89f.).

⁺Der Verteilungskoeffizient nach Nernst ist durch den Quotienten aus den Konzentrationen des Arzneistoffes in der organischen und in der wäßrigen Phase definiert. Dabei gilt, daß die Verbindung in beiden Phasen entweder dissoziiert oder undissoziiert vorliegt. Diese Bedingung erfüllt die Ionenverteilungskonstante(S_o).

2.1.2 Homologe Benzilsäurecholinesterbromide

Die experimentellen Verteilungskoeffizienten $(S)^+$, Extraktionskoeffizienten $(E^x)^+$, Ionenverteilungskonstanten $(S_o)^{++}$ und Ionenpaarverteilungskonstanten $(E)^{++}$ der homologen Benzilsäurecholinesterbromide sind in Abb. 6 halblogarithmisch gegen die Anzahl der Kohlenstoffatome in der Alkylkette aufgetragen. Dabei ergibt sich in allen Fällen ein geradliniger Verlauf.

Die logarithmische Zunahme der Verteilungskoeffizienten mit wachsender Kettenlänge ist nicht nur charakteristisch für undissoziierte Verbindungen, sondern auch für solche, die in der organischen Phase Ionenpaare bilden (28, 60, 89, 109). Da der Verteilungskoeffizient des Gelösten von der freien Energie des Phasenübertrittes der Moleküle und damit nicht von der Kristallstruktur abhängig ist, sind keine Abweichungen vom geradlinigen Verlauf zu erwarten (28, 60, 89, 108). Den Geraden in Abb. 6 liegt folgende Gesetzmäßigkeit zugrunde (28, 60, 89):

$$\log (S)_n = \pi_S \cdot n + \log (S)_o \quad (\text{Gl. 5})$$

$$\log E_n^x = \pi_E^x \cdot n + \log E_o^x \quad (\text{Gl. 6})$$

⁺ Ermittelt aus den Gleichgewichtskonzentrationen in der organischen und wäßrigen Phase bei der Verteilung im "Dreiphasenmodell" (S. 94) (Ausgangskonzentration $c_{A0} = 2,0 \times 10^{-2}$ Mol/l; RG = 60 U/Min). Diese Werte stimmen weitgehend mit denen überein, die aus den entsprechenden "gefitteten" Übertrittsgeschwindigkeitskonstanten (k_{AB}) und (k_{BA}) nach Gl. 38 berechnet sind.

⁺⁺ Die Bestimmung erfolgt entsprechend S. 89 f.

$$\log (S_o)_n = \pi_{S_o} \cdot n + \log (S_o)_o \quad (Gl. 7)$$

$$\log E_n = \pi_E \cdot n + \log E_o \quad (Gl. 8)$$

$(S)_n$, E_n^x , $(S_o)_n$ bzw. E_n bezeichnen die Verteilungskoeffizienten der n-ten Homologen, (S_o) , E_o^x , $(S_o)_o$ bzw. E_o die entsprechenden, sich aus den Achsenabschnitten ergebenden Verteilungskoeffizienten des hypothetischen Anfangsgliedes und π_S , π_{E^x} , π_{S_o} bzw. π_E die jeweiligen Steigungen, welche den HANSCH - Konstanten entsprechen (23,40, 50, 60, 65, 109) (Tab.3).

Tab. 3:

π -Konstanten nach HANSCH und Verteilungskoeffizienten des hypothetischen Anfangsgliedes der homologen Benzilsäurecholinesterbromide (Temp. 20 $\pm$ 0,5°C, Kompartimente: n-Octanol/Wasser)

π - Konstanten		Verteilungs- koeffizienten	
π_S	0,430	$(S)_o$	$5,62 \cdot 10^{-4}$
π_{S_o}	0,285	$(S_o)_o$	$1,12 \cdot 10^{-3}$
π_{E^x}	0,560	E_o^x	0,126
π_E	0,570	E_o	0,079

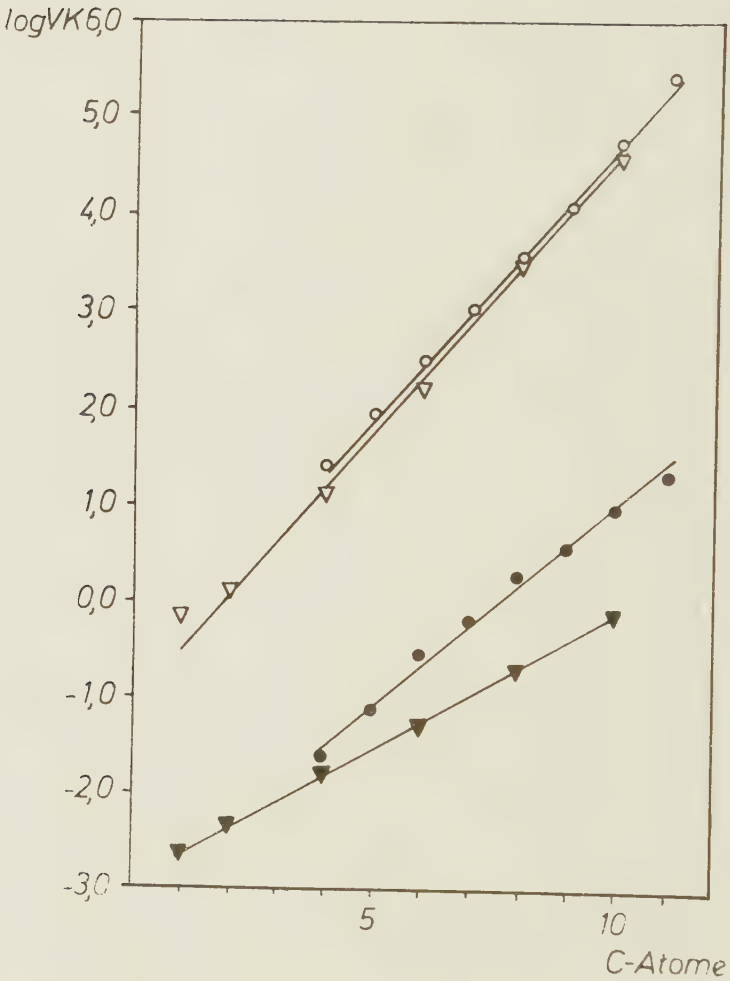


Abb. 6:

Verteilungskoeffizienten (V_k) der homologen Benzilsäurecholin-
esterbromide in Abhängigkeit von der Zahl der Kohlenstoffatome
in der Alkylkette (Temp. $20 \pm 0,5^\circ\text{C}$; Kompartimente: n-Octanol/Wasser)

- experimentelle Verteilungskoeffizienten (S)
- Extraktionskoeffizienten (E^X)
- ▼ Ionenverteilungskonstanten (S_0)
- ▽ Ionenpaarverteilungskonstanten (E)

Die aus den Ionenverteilungskonstanten (S_o) ermittelte HANSCH-Konstante (π_{S_o}) ist geringer als der π_S -Wert. Dagegen ist die HANSCH-Konstante (π_E) aus den Ionenpaarverteilungskonstanten (E) mit dem π_{E^x} -Wert aus den experimentellen Extraktionskoeffizienten (E^x) nahezu identisch. Die Ionenverteilungskonstante (S_o)_o des hypothetischen Anfangsgliedes der homologen Reihe liegt höher als der entsprechende experimentelle Verteilungskoeffizient (S)_o. Dagegen hat die Ionenpaarverteilungskonstante (E_o) einen niedrigeren Wert als der entsprechende experimentelle Extraktionskoeffizient (E^x_o) (Tab. 3).

Da die quartären Salze in der organischen Phase bei der eingesetzten Konzentration zum größten Teil als Ionenpaare vorliegen, sind die ermittelten experimentellen Extraktionskoeffizienten (E^x) mit den Ionenpaarverteilungskonstanten (E) vergleichbar. Aus diesem Grund stimmen der π_{E^x} -Wert und der π_E -Wert nahezu überein. Dagegen unterscheiden sich die experimentellen Verteilungskoeffizienten (S) wesentlich von den Ionenverteilungskonstanten (S_o), da eine Verteilung nur als Ionen ohne Ionenpaarassoziation erst in unendlicher Verdünnung erfolgt. Zudem werden bei der Bestimmung der S_o -Werte die mittleren Aktivitätskoeffizienten der Ionen berücksichtigt, was bei den S -Werten nicht der Fall ist (Gl. 3 bzw. 1). Die aus den experimentellen Extraktionskoeffizienten (E^x) und den Ionenpaarverteilungskonstanten (E) ermittelten HANSCH-Konstanten (π_{E^x}) bzw. (π_E) sind sowohl mit den für Nichtelektrolyte als auch für Elektrolyte im gleichen 2-Kompartimentsystem bestimmten - Werten für Methylengruppen anderer Autoren vergleichbar und ergeben gute Übereinstimmung (40, 50, 65, 82, 109).

Die Antilogarithmen der HANSCH- Konstanten liefern die entsprechenden Gruppenkonstanten (F) der Methylengruppe (17). Mit Hilfe von Gl. 9 lassen sich damit die freien Enthalpieänderungen des Phasenübertritts $\Delta(\Delta G)$ pro Methylengruppe berechnen (Tab. 4):

$$\Delta(\Delta G) = -RT \cdot \ln F \quad (\text{Gl. 9})$$

Wie aus Tab. 4 ersichtlich, ist die Änderung der freien Enthalpie pro Methylengruppe bei der Verteilung von Ionenpaaren etwa doppelt so groß wie bei der Verteilung von Ionen ($\Delta(\Delta G)_E = -763 \text{ cal/Mol}$ gegenüber $\Delta(\Delta G)_{S_0} = -383 \text{ cal/Mol}$). Das bedeutet, daß durch Kettenverlängerung der Übertritt der quartären Homologen als Ionenpaare wesentlich stärker erleichtert wird als in Form von Ionen. Die Änderung der freien Enthalpie im Falle der Ionenpaarverteilung pro CH_2 - Gruppe entspricht Werten der Literatur (17).

Tab. 4:

Gruppenkonstanten (F) und freie Enthalpieänderungen ($\Delta(\Delta G)$) pro CH_2 - Gruppe der homologen Benzilsäurecholinesterbromide bei der Verteilung zwischen n-Octanol und Wasser (Temp. $20 \pm 0,5^\circ\text{C}$)

F		$\Delta(\Delta G) [\text{cal/Mol}]$	
F_S	2,69	$\Delta(\Delta G)_S$	-576,1
F_{S_0}	1,93	$\Delta(\Delta G)_{S_0}$	-368,2
F_{E^x}	3,63	$\Delta(\Delta G)_{E^x}$	-750,6
F_E	3,71	$\Delta(\Delta G)_E$	-763,3

Die aus den experimentellen Verteilungskoeffizienten (S) und den Extraktionskoeffizienten (E^X) resultierenden Gruppenkonstanten (F_S) bzw. (F_E^X) sind auf Grund der gleichzeitigen Verteilung von Ionen und Ionenpaaren zusammengesetzte, nicht thermodynamische Konstanten (siehe Gl. 1 und 2). Die daraus resultierenden freien Enthalpieänderungen sind charakteristisch für den gewählten Konzentrationsbereich.

2.1.3 Homologe Benzilonium-n-Alkylsulfonate

Die experimentellen Verteilungskoeffizienten (S) der Benzilonium-n-Alkylsulfonate⁺ liegen höher als der des Bromidsalzes⁺⁺ (Tab. 5), da das Benziloniumkation mit den n-Alkylsulfonatanionen in der n-Octanolphase wesentlich lipophilere Ionenpaare bildet als mit den Bromidanionen. Bei einer Auftragung der S -Werte der homologen Derivate entsprechend Gl. 5 ergibt sich eine Gerade (Abb. 7). Die Steigung (π_S) beträgt 0,44 und ist mit der entsprechenden HANSCH-Konstante der homologen Benzilsäurecholinesterbromide vergleichbar (Tab. 3). Der experimentelle Verteilungskoeffizient des hypothetischen Anfangsgliedes (S)₀ wird aus dem Achsenabschnitt zu $4,47 \times 10^{-4}$ bestimmt. Auf das Verteilungsverhalten quartärer Ammoniumverbindungen hat somit Kettenverlängerung am Kation als auch am Anion den gleichen Einfluß.

+ Ermittelt aus den Gleichgewichtskonzentrationen in der organischen und wäßrigen Phase bei der Verteilung im "Dreiphasenmodell" (S. 951) (Temp. $20 \pm 0,5^\circ\text{C}$; $c_{A0} = 2,0 \times 10^{-3}$ Mol/l; $RG = 60$ U/Min)

++ Ermittelt durch Ausschütteln einer $2,0 \times 10^{-3}$ m wäßrigen Lösung mit n-Octanol (Temp. $20 \pm 0,5^\circ\text{C}$; n-Octanol/Wasser = 1 : 2)

Tab. 5:

Experimentelle Verteilungskoeffizienten (S) des Benziloniumbromids bzw. der n-Alkylsulfonate (Temp. $20 \pm 0,5^\circ\text{C}$;
 $c_{\text{Ao}} = 2,0 \times 10^{-3}$ Mol/l; RG = 60 U/Min; Kompartimente:
 n-Octanol/Wasser)

Anion	Br^-	$\text{C}_6\text{H}_{13}\text{SO}_3^-$	$\text{C}_8\text{H}_{17}\text{SO}_3^-$	$\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{SO}_3^-$	$\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{SO}_3^-$
S	$4,2 \times 10^{-5}$	$1,5 \times 10^{-1}$	1,7	8,7	$7,0 \times 10^1$

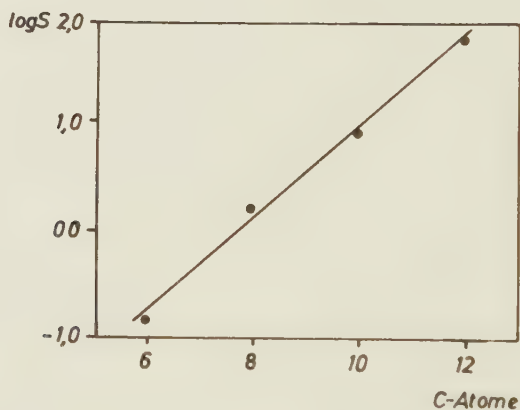


Abb. 7:

Experimentelle Verteilungskoeffizienten (S) der homologen Benzilonium-n-Alkylsulfonate in Abhängigkeit von der Zahl der Kohlenstoffatome in der Alkylkette
 (Temp. $20 \pm 0,5^\circ\text{C}$; $c_{\text{Ao}} = 2,0 \times 10^{-3}$ Mol/l; RG = 60 U/Min;
 Kompartimente: n-Octanol/Wasser)

2.1.4 Einfluß verschiedener Salze

Wie aus den Versuchen mit den homologen Benzilium-n-Alkylsulfonaten hervorgeht, hat die Art des Anions einen entscheidenden Einfluß auf die Größe des Verteilungskoeffizienten. Aus diesem Grunde ist die Vermutung naheliegend, daß gleichartige Anionen (Zusatz von NaBr) als auch lipophilere Anionen (Zusatz von Na-Butansulfonat bzw. Na-Trichloracetat) sich auf das Verteilungsverhalten der homologen Benzilsäurecholinesterbromide auswirken.

Der Salzzusatz erhöht allgemein die experimentellen Verteilungskoeffizienten (S) der Homologen[†]. Der Einfluß nimmt in der Reihenfolge $\text{NaBr} < \text{C}_4\text{H}_9\text{SO}_3\text{Na} < \text{CCl}_3\text{COONa}$ zu (Abb. 8; Auftragung entsprechend Gl. 5). Im Falle des Trichloracetatzusatzes ist der $(S)_0$ -Wert des hypothetischen Anfangsgliedes erhöht (Tab. 6). Die Steigung der Geraden entspricht der Verteilung ohne Salzzusatz (Tab. 3); die Geraden sind parallel verschoben. In Gegenwart von NaBr bzw. Na-Butansulfonat jedoch haben die Geraden eine größere Steigung, die Achsenabschnitte entsprechen annähernd denen der Verteilung ohne Salzzusatz (Tab. 3).

Im Falle des NaBr-Zusatzes ist eine vermehrte Ionenpaarbildung in der n-Octanolphase auf Grund der höheren Anionenkonzentration in der wäßrigen Phase eine Ursache für die Erhöhung der experimentellen Verteilungskoeffizienten der homologen Benzilsäurecholinester. Die mit den zugesetzten Butansulfonat- bzw.

[†] Ermittelt aus den Gleichgewichtskonzentrationen in der organischen und in der wäßrigen Phase im "Dreiphasenmodell" (S. 95 f.)

Tab. c:

π - Konstanten nach HANSCH und Verteilungskoeffizienten $(S)_0$ des hypothetischen Anfangsgliedes der homologen Benzilsäurecholinesterbromide bei äquimolaren Salzzusatz (Temp. $20 \pm 0,5^\circ\text{C}$; RG = 60 U/Min; $c_{AO} = 2,0 \times 10^{-3} \text{ Mol/l}$; Kompartiment A: Wasser + Salz $2,0 \times 10^{-3} \text{ Mol/l}$; Kompartiment B: n-Octanol; Kompartiment C: Wasser + NaBr $2,0 \times 10^{-3} \text{ Mol/l}$)

Konstanten	Zusatz von			
	kein	NaBr	$\text{C}_4\text{H}_9\text{SO}_3\text{Na}$	CCl_3COONa
π_s	0,430	0,50	0,53	0,42
$(S)_0$	$5,62 \times 10^{-4}$	$5,62 \times 10^{-4}$	$4,47 \times 10^{-4}$	$7,08 \times 10^{-3}$

Trichloracetatanionen gebildeten Ionenpaare sind darüberhinaus lipophiler und vergrößern damit zusätzlich die Konzentration in der organischen Phase (54). Die Verteilungsgleichgewichte können weiterhin sowohl von einer veränderten Wasserstruktur (76) als durch die erniedrigten Aktivitäten nach Salzzusatz beeinflusst sein. Eine Zuordnung der einzelnen, z.T. gegesätzlichen Effekte ist nicht möglich.

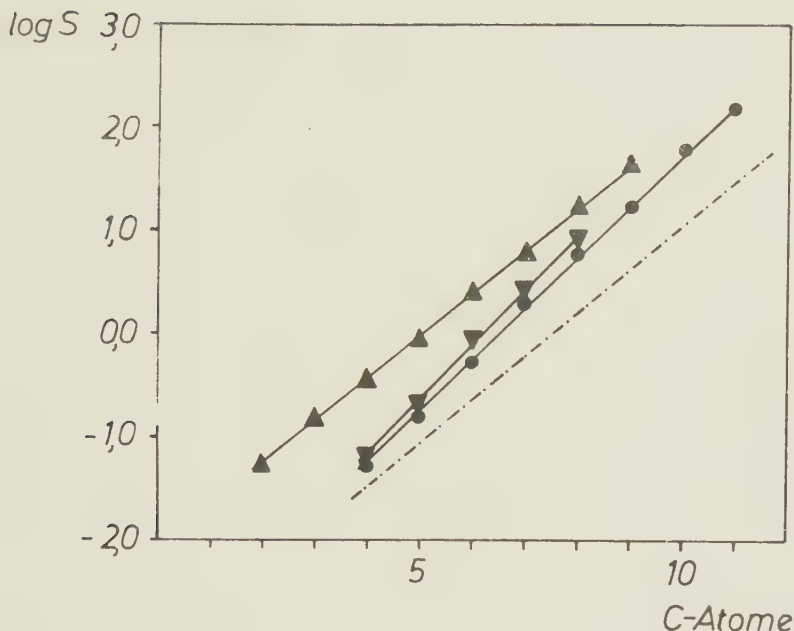


Abb. 8:

Experimentelle Verteilungskoeffizienten (S) der homologen Benzilsäurecholinesterbromide in Abhängigkeit von der Zahl der Kohlenstoffatome in der Alkylkette nach Salzzusatz

(Temp. $20 \pm 0,5^\circ\text{C}$; RG = 60 U/Min; $c_{A0} = 2,0 \times 10^{-3}$ Mol/l; Kompartiment A: Wasser + Salzzusatz

$2,0 \times 10^{-2}$ Mol/l; Kompartiment B: n-Octanol;

Kompartiment C: Wasser + NaBr $2,0 \times 10^{-2}$ Mol/l)

- S - Werte nach NaBr Zusatz
- ▼ S - Werte " C₄H₉SO₃Na Zusatz
- ▲ S - Werte " CCl₃COONa Zusatz
- · - · - S - Werte ohne Salzzusatz

2.2 Ionenpaarbildung in n-Octanol und n-Octanol-Wassermischungen in Abhängigkeit von der Art der Arzneistoffe und der Zusammensetzung der Lipphase

Zur Charakterisierung der Ionenpaargleichgewichte des Typs



der untersuchten quartären Ammoniumverbindungen in n-Octanol und n-Octanol-Wassermischungen dient die Ionenpaardissoziationskonstante (K) (Gl. 10 und 11) bzw. der negative, dekadische Logarithmus, der pK- Wert.

$$K = \frac{[A^+] \cdot [B^-] \cdot f^2}{[A^+, B^-]} \quad (\text{Gl. 10}) \quad K' = \frac{[A^+] \cdot [B^-]}{[A^+, B^-]} \quad (\text{Gl. 11})$$

Die Bestimmung erfolgt über Leitfähigkeitsmessungen und Verteilungsverfahren. Unter Berücksichtigung der Ionenaktivitätskoeffizienten (f) ergeben sich: pK_L- bzw. pK_V- Werte; unter Vernachlässigung von f : pK'_L- bzw. pK'_V- Werte.

2.2.1 Kationen verschiedener Struktur

Aus den Tab. 7 - 9 geht hervor, daß die Ionenpaare der untersuchten Substanzen in n-Octanol und n-Octanol-Wassermischungen mit pK- Werten zwischen 4 und 5 nur schwach dissoziieren. Die Ionenpaardissoziation ist wesentlich geringer als in kurzkettigen Alkoholen mit höherer Dielektrizitätskonstante (ε), wie

vergleichbare Untersuchungen mit Tetramethyl- und Tetraäthylammoniumbromid zeigen (58)

Sowohl die Substituenten am quartären Stickstoff als auch die unterschiedlichen Säuregruppen der Cholinester haben nur einen geringen Einfluß auf die pK -Werte. Dies ist darauf zurückzuführen, daß Strukturabwandlungen die positive Ladung der quartären Stickstoffatome nur geringfügig verändern. Generell werden die pK -Werte bei Verlängerung der Alkylketten am quartären Stickstoff erniedrigt, hervorgerufen durch deren positiven induktiven Effekt. Die Ionenpaardissoziation nimmt zu. Diese Tendenz wird durch Untersuchungen anderer Autoren bestätigt (25, 53, 58). Daneben können aber auch sterische Faktoren eine Rolle spielen (16, 25, 53, 57, 90). Durch Vergrößerung der Substituenten am Stickstoff ist eine Anlagerung der Anionen und damit die Ionenpaarbildung erschwert.

Acetylcholinbromid allerdings zeigt ein zunächst unerwartetes Verhalten. Es neigt weniger zur Ionenpaarbildung als Cholinbromid, obwohl wegen des Acetylrestes ein negativer induktiver Effekt erwartet werden kann. Es wäre jedoch denkbar, daß Acetylcholinbromid auf Grund günstiger sterischer Verhältnisse befähigt ist, eine Ringsstruktur aufzubauen, z.B. Abb. 9 (71). Dadurch wird die positive Ladung am Stickstoff abgeschwächt. Der negative induktive Effekt der Carbonylgruppe kann sich daher nicht so stark auswirken.

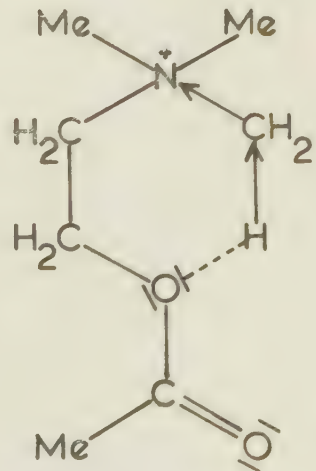


Abb. 9

Tab. 7:

pK- Werte⁺ der Ionenpaardissoziation für Tetraalkylammonium- und Cholinesterbromide in n-Octanol und n-Octanol-Wassermischungen bei 20 $\pm$ 0,01 bzw. $\pm$ 1°C

Verbindung (Bromide) siehe Tab. 1	pK _L				pK' _V	pK _V
	wasserfrei	H ₂ O 1%	H ₂ O 2%	H ₂ O 3%	wassergesättigt ++	
TMA	4,65	4,71	4,75	4,77	-	-
TAA	4,44	4,52	4,56	4,58	-	-
Cholin	4,63	4,74	4,78	4,79	-	-
Acetylcholin	4,43	4,48	4,54	4,59	-	-
Oxyphenonium	4,73	4,78	4,81	4,83	4,81	5,0
Mepenzolat	4,57	4,62	4,64	4,65	-	-
Pipenzolat Methyl	4,48	4,54	4,58	4,6	-	-
Glyco- pyrronium	4,66	4,72	4,75	4,76	4,48	4,99
Benzilonium	4,6	4,65	4,68	4,69	4,44	4,85
Clidinium	4,67	4,71	4,73	4,75	4,48	4,75

+ nach verschiedenen Verfahren bestimmt:

pK_L = pK- Wert aus Leitfähigkeitsmessungen (32, 33)

pK'_V = pK- Wert aus Verteilungsverfahren nach G. SCHILL
(39, 74, 88, 89)

pK_V = pK- Wert aus Verteilungsverfahren nach T. SHEDLOVSKY
und H.H. UHLIG (93)

++ wassergesättigt entspricht 3,06 Vol.% (siehe S. 12);
vergleichbar mit einer Wasserkonzentration von 3,0 Vol.%
bei Leitfähigkeitsmessungen.

Tab. 8:

pK- Werte der Ionenpaardissoziation der homologen Benzilsäurecholinesterbromide in wassergesättigtem n-Octanol (Temp. $20 \pm 0,01$ bzw. $\pm 1^\circ\text{C}$; R = Alkylkette)

R	pK_L^+	$\text{pK}_L'^+$	pK_V	pK_V'
CH_3-	4,86	4,83	-	-
C_2H_5-	4,84	4,82	-	-
C_4H_9-	4,81	4,79	4,82	4,79
$\text{C}_6\text{H}_{13}-$	-	-	4,81	4,75
$\text{C}_8\text{H}_{17}-$	4,76	4,73	4,78	4,73
$\text{C}_{10}\text{H}_{21}-$	4,75	4,63	4,75	4,71

+ H_2O 3 Vol.% vergleichbar mit Werten aus Verteilungsverfahren (pK_V und pK_V') bei wassergesättigtem n-Octanol (3,06 Vol.%)

Tab. 9:

pK- Werte der Ionenpaardissoziation der homologen Benzilsäurecholinesterbromide aus Leitfähigkeitsmessungen (pK_L und pK_L') in n-Octanol-Wassermischungen (Temp. $20 \pm 0,01^\circ\text{C}$; R = Alkylkette)

R	0% H_2O		1% H_2O		2% H_2O		3% H_2O	
	pK_L	pK_L'	pK_L	pK_L'	pK_L	pK_L'	pK_L	pK_L'
CH_3-	4,76	4,67	4,81	4,75	4,84	4,78	4,86	4,83
C_2H_5-	4,73	4,59	4,77	4,73	4,82	4,77	4,84	4,82
C_4H_9-	4,71	4,54	4,76	4,71	4,78	4,75	4,81	4,79
$\text{C}_8\text{H}_{17}-$	4,67	4,52	4,72	4,56	4,74	4,7	4,76	4,73
$\text{C}_{10}\text{H}_{21}-$	4,66	4,5	4,71	4,55	4,73	4,6	4,75	4,63

In Abb. 10 sind die pK_L - und pK_V - Werte der homologen Benzilsäurecholinesterbromide gegen die entsprechenden Substituentenkonstanten nach TAFT (σ^*)(102, 106) aufgetragen. Nach der zugrundeliegenden Gleichung

$$\log \frac{K_u}{K_s} = pK_s - pK_u = \sigma^* \cdot \rho^* \quad (Gl. 12)$$

entspricht die Steigung der Geraden in Abb. 10 der Reaktionskonstanten (ρ^*) für die sich der Wert 0,56 ergibt. (Die Indices (u) und (s) bezeichnen die Methylverbindung bzw. die entsprechenden Alkylhomologen).

Diese annähernd lineare Beziehung weist auf einen direkten Zusammenhang zwischen den induktiven Effekten der unterschiedlichen Alkylketten und der Ionenpaardissoziation hin. Ähnliche Befunde für homologe Sulfonsäuresalze (69) zeigen, daß die differenzierte Ionenpaarbildung bzw. -dissoziation in erster Linie auf die unterschiedlichen Ionenpaartrennungsenergien der Homologen zurückgeführt werden kann. Da Mesomerieeffekte fehlen, sind die jeweiligen Ionenpaartrennungsenergien im wesentlichen eine Funktion der induktiven Effekte der Substituenten (69). Abweichungen vom geradlinigen Verlauf (Abb. 10) können auf zusätzlichen, nichtberücksichtigten Effekten beruhen, etwa sterische Hinderung der Ionenpaardissoziation und unterschiedliche Solvationsvorgänge. Die Grenzleitfähigkeiten⁺ Λ_0 und Λ'_0 der homologen Benzilsäurecholinesterbromide in den

⁺ Λ_0 und Λ'_0 extrapoliert aus Leitfähigkeitsmessungen nach (32, 33) bzw. (9).

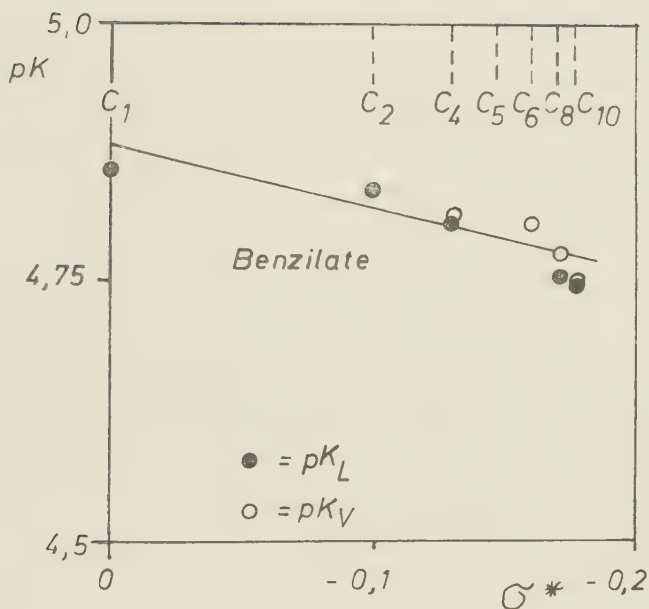


Abb. 10:

Abhängigkeit der pK- Werte der Ionenpaar-
dissoziation der homologen Benzilsäure-
cholinesterbromide in wassergesättigtem
n-Octanol von den Substituentenkonstanten
nach TAFT (σ^*) (Temp. $20 \pm 0,01$ bzw. $\pm 1^\circ\text{C}$)

Tab. 10:

Grenzleitfähigkeit der homologen Benzilsäurecholinesterbromide (Λ_o und Λ'_o)⁺ in n-Octanol-Wassermischungen (Temp. 20 $\pm$ 0,01°C; R = Alkylkette)

R	0% H ₂ O		1% H ₂ O		2% H ₂ O		3% H ₂ O	
	Λ_o	Λ'_o	Λ_o	Λ'_o	Λ_o	Λ'_o	Λ_o	Λ'_o
CH ₃ -	1,79	1,75	1,92	2,0	2,14	2,27	2,52	2,78
C ₂ H ₅ -	2,26	2,17	2,25	2,44	2,48	2,7	2,9	3,12
C ₄ H ₉ -	1,77	1,67	2,05	2,13	2,34	2,56	2,81	3,12
C ₈ H ₁₇ -	1,72	1,56	1,95	1,78	2,3	2,0	2,75	2,63
C ₁₀ H ₂₁ -	1,77	1,67	1,9	1,82	2,1	2,08	2,67	2,5

+ in [cm²/Ω Mol]

verschiedenen n-Octanol-Wassermischungen steigen vom Methyl- zum Äthylderivat an und fallen dann i.a. wieder ab (Tab. 10) Ursache dafür ist der kleinere Radius des Äthylderivates gegenüber den höheren Homologen. Das Methylderivat allerdings scheint wegen der größeren Ladungsdichte am quartären Stickstoffatom besser solvatisiert zu werden. Die damit verbundene Vergrößerung des effektiven Radius könnte die Ursache für seine kleinere Grenzleitfähigkeit sein (Tab. 10).

2.2.2 Einfluß des Wassergehaltes der Lipidphase

Auf Zusatz von Wasser zu n-Octanol fällt die Neigung zur Ionenpaardissoziation, die pK- Werte steigen (Tab. 7 und 9). Dabei nehmen diese zunächst stärker, nahe der Wassersättigung nur noch schwach zu.

Dieses Verhalten kann auf Assoziation zwischen n-Octanol- und Wassermolekülen zurückgeführt werden (67), die bis zur Wassersättigung eine Erniedrigung der Dielektrizitätskonstanten mit sich bringt, die ihrerseits die Ionenpaardissoziation verringert (57, 66). Wie im Fall der kürzerkettigen Alkohole wäre bei weiterer Wasserzugabe eine Erhöhung der Dielektrizitätskonstanten (67) und damit fallende pK- Werte zu erwarten. Eine experimentelle Bestätigung läßt sich allerdings wegen der geringen Wasserlöslichkeit in n-Octanol nicht erzielen. Nach Abb. 11 scheinen die pK_L - Werte linear mit dem reziproken Wert der Dielektrizitätskonstanten anzusteigen. Dies deutet auf Ionenpaarassoziation ausschließlich über Coulomb'sche Kräfte hin (57, 66). Der kleine untersuchte Bereich, in dem die Dielektrizitätskonstante bis zur Wassersättigung variiert, kann jedoch zu Fehlschlüssen führen. So ist bei stärkerer Änderung der Dielektrizitätskonstanten unter Einsatz verschiedener geradkettiger Alkohole deutlich Abweichung vom geradlinigen Verlauf zu beobachten (Abb. 12).

Die Unterschiede in der Dissoziation dürften dabei auch auf geänderte Solvation zurückzuführen sein. Zu dieser Schlußfolgerung führt auch die Berechnung des Walden'schen Produktes

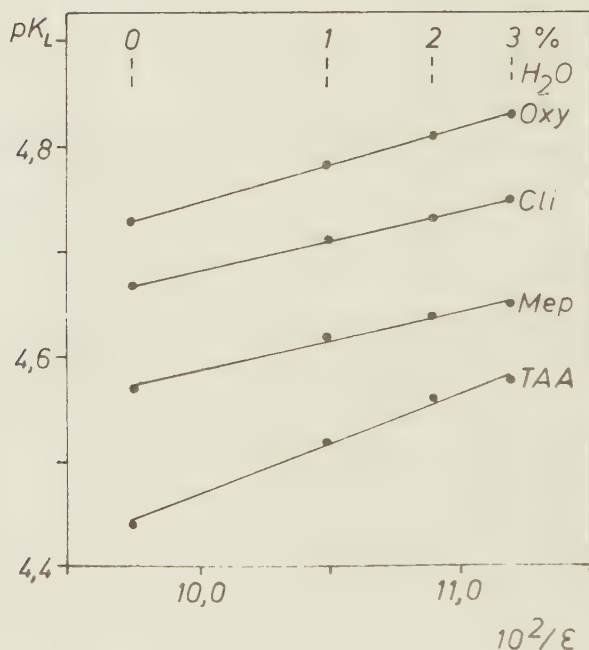


Abb. 11:

Abhängigkeit der pK_L -Werte in n-Octanol und n-Octanol-Wassermischungen vom reziproken Wert der Dielektrizitätskonstanten ($1/\epsilon$). (TAA = Tetraäthylammoniumbromid; Cli. = Clidiniumbromid; Mep. = Mepenzolatbromid; Oxy. = Oxyphenoniumbromid; Temp. $20 \pm 0,01^\circ\text{C}$)

$(\Lambda_o \cdot \eta \text{ bzw. } \Lambda_o' \cdot \eta)^+$ Dieses steigt mit zunehmendem Wassergehalt der Mischungen (Tab. 11, 12). Gleichzeitig erhöht sich bei Wasserzusatz die Grenzleitfähigkeit bei allen Derivaten (Tab. 10, 11). Da die Grenzleitfähigkeit der Viskosität umgekehrt proportional ist (57),

+ Λ_o bzw. Λ_o' = Grenzleitfähigkeit; η = Viskosität

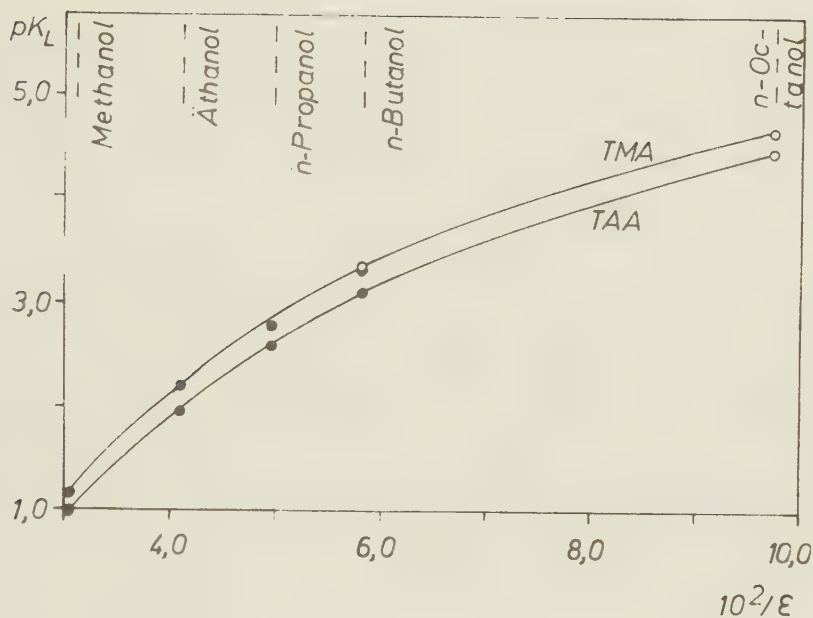


Abb. 12:

Abhängigkeit der pK_L -Werte in verschiedenen n -Alkoholen vom reziproken Wert der Dielektrizitätskonstanten ($1/\epsilon$) (TMA = Tetramethylammoniumbromid; TAA = Tetraäthylammoniumbromid; ● errechnet aus (58) bei 25°C; ○ eigene Untersuchungen bei 20°C, 0,01°C)

sollte das Walden'sche Produkt konstant bleiben. Seine Zunahme, als auch die Zunahme der Grenzleitfähigkeit könnte mit einer Abnahme der effektiven Radien der Ionen durch den Ersatz von n -Octanol in der Solvathülle durch Wassermoleküle gedeutet werden (57). Die geringfügige Abnahme der Viskosität (η) der n -Octanol-Wassermischungen bei Wasserzusatz (67)(Tab. 2) kann dagegen nicht den starken Anstieg der Grenzleitfähigkeit und der Walden'schen Produkte bewirken.

Tab. 11:

Grenzleitfähigkeiten (Λ_0)⁺ und Walden'sche Produkte ($\Lambda_0 \cdot \eta$)⁺⁺
Tetraalkylammonium- und Cholinesterbromide in n-Octanol und
n-Octanol-Wassermischungen (Temp. 20[±]0,01°C)

Verbindung (Bromide) siehe Tab.1	0% H ₂ O		1% H ₂ O		2% H ₂ O		3% H ₂ O	
	Λ_0	$\Lambda_0 \cdot \eta$	Λ_0	$\Lambda_0 \cdot \eta$	Λ_0	$\Lambda_0 \cdot \eta$	Λ_0	$\Lambda_0 \cdot \eta$
TMA	1,94	17,2	2,17	18,8	2,55	22,0	2,9	24,5
TAA	2,46	21,9	2,67	23,1	2,98	25,8	3,28	27,7
Cholin	2,03	18,0	2,34	20,3	2,68	23,2	3,0	25,4
Acetylcholin	1,5	13,3	1,72	14,9	1,96	16,9	2,2	18,6
Oxyphenonium	1,76	15,6	2,0	17,3	2,44	21,1	2,84	24,0
Mepenzolat	1,5	13,3	1,65	14,3	1,92	16,6	2,29	19,4
Pipenzolat- Methyl	1,55	13,8	1,7	14,7	2,02	17,5	2,38	20,1
Glycopyrronium	1,42	12,6	1,62	14,0	2,08	18,0	2,49	21,0
Benzilonium	2,06	18,3	2,22	19,2	2,38	20,6	2,72	23,0
Clidinium	1,82	16,2	1,95	16,9	2,32	20,1	2,62	22,1

+ in [cm²/ Mol]

++ η = Viskosität in [cP] (praktisch gleichbleibend nach Substanzzugabe)

Tab. 12:

Walden'sche Produkte der Homologen ($\Lambda_o \cdot \eta$ bzw. $\Lambda'_o \cdot \eta$)
in n-Octanol-Wassermischungen (Temp. $20 \pm 0,01^\circ\text{C}$; R = Alkyl-
kette)

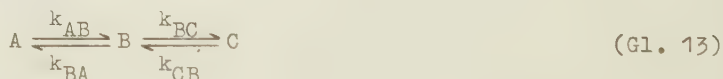
R	0% H ₂ O		1% H ₂ O		2% H ₂ O		3% H ₂ O	
	$\Lambda_o \cdot \eta$	$\Lambda'_o \cdot \eta$	$\Lambda_o \cdot \eta$	$\Lambda'_o \cdot \eta$	$\Lambda_o \cdot \eta$	$\Lambda'_o \cdot \eta$	$\Lambda_o \cdot \eta$	$\Lambda'_o \cdot \eta$
CH ₃ -	15,92	15,56	16,65	17,34	18,49	19,6	21,24	23,43
C ₂ H ₅ -	20,1	19,29	19,51	21,16	21,42	23,33	24,44	26,3
C ₄ H ₉ -	15,74	14,85	17,78	18,47	20,22	22,12	23,69	26,3
C ₈ H ₁₇ -	15,29	13,87	16,91	15,44	19,89	17,28	23,18	22,17
C ₁₀ H ₂₁ -	15,74	14,85	16,48	15,78	18,14	17,97	22,51	21,07

2.2.3 Vergleich der Ergebnisse unter Berücksichtigung der Bestimmungsmethoden

Die nach vier verschiedenen Verfahren (9, 32, 33, 39, 74, 88, 89, 93) aus Leitfähigkeitsmessungen und Verteilungsverfahren bestimmten pK -Werte differieren nur wenig (Tab. 7 und 8). Die konduktometrischen und Verteilungsverfahren lassen sich allerdings nur für wassergesättigtes n-Octanol vergleichen. Unter dieser Voraussetzung stimmen die pK_L -Werte mit den pK_V -Werten gut überein. Die ohne Berücksichtigung der Aktivitätskoeffizienten bestimmten pK'_L - und pK'_V -Werte liegen generell niedriger als die entsprechenden pK_L - und pK_V -Werte (Tab. 7 - 9). Die Methoden der Leitfähigkeitsmessung und der Ausschüttelung sind für den gewählten Konzentrationsbereich als gleichwertig anzusehen.

2.3 Kinetische Untersuchungen im "Dreiphasenmodell"

Bei den bisherigen Untersuchungen zum Verteilungsverhalten und zur Ionenpaarbildung quartärer Ammoniumverbindungen handelt es sich um statische Gleichgewichte. Für die Wirksamkeit eines peroral applizierten Arzneistoffes ist es jedoch auch von Bedeutung, wie schnell er aus dem Gastro-Intestinaltrakt resorbiert wird. Aus diesem Grund wird ausgehend von der Kenntnis der physikalisch-chemischen Eigenschaften homologer quartärer Ammoniumverbindungen die Verteilung dieser Verbindungen in einem modifizierten "Dreiphasenmodell" nach SCHULMANN (85) (Abb. 31; S. 95 f.) untersucht. Dieses ist auf Grund der einfachen experimentellen Handhabung und der guten Reproduzierbarkeit der Versuchsergebnisse besonders gut geeignet. Die Lipidphase n-Octanol (Kompartiment B) bzw. die Wasserphasen (Kompartiment A und C) simulieren die Lipidmembranen bzw. die wäßrigen Flüssigkeiten im Magen-Darmtrakt und im Plasma (S. 95 f.). Die Verteilung der eingesetzten Arzneistoffe erfolgt ausgehend von Kompartiment A in die Kompartimente B und C mit den in Gl. 13 angegebenen Übertrittsgeschwindigkeitskonstanten (k), die sich einzeln bestimmen lassen:⁺



⁺ Die Bestimmung erfolgt am Analogrechner (S. 101 f.)
Schaltung (S. 104; Abb. 33)

2.3.1 Optimierung der Rührgeschwindigkeit

Die mit dem Hexyl-, Octyl- und Decylhomologen der Benzilsäurecholinesterbromide durchgeführten Verteilungsversuche zeigen mit steigender Umdrehungszahl Vergrößerung der Übertrittsgeschwindigkeitskonstanten (k_{AB}) und (k_{BA}) (Tab. 13), wobei sich bei einer Rührgeschwindigkeit (RG) von 60 bzw. 70 U/Min die beste Reproduzierbarkeit ergibt (Tab. 14).

Tab. 13:

Übertrittsgeschwindigkeitskonstanten (k_{AB}) und (k_{BA}) [Std.^{-1}] und experimentelle Verteilungskoeffizienten (S) der homologen Benzilsäurecholinesterbromide in Abhängigkeit von der Rührgeschwindigkeit (RG) (Temp. $20 \pm 0,5^\circ\text{C}$; $c_{AO} = 2,0 \times 10^{-3} \text{ Mol/l}$; R = Seitenkette; Kompartimente A und C: Wasser; Kompartiment B: n-Octanol)

RG U/Min	R = $\text{C}_6\text{H}_{13}-$			R = $\text{C}_8\text{H}_{17}-$ +			R = $\text{C}_{10}\text{H}_{21}-$		
	k_{AB}	k_{BA}	S	k_{AB}	k_{BA}	S	k_{AB}	k_{BA}	S
30	0,067	0,230	0,302	0,400	0,219	2,0	0,960	0,097	9,90
40	0,116	0,390	0,300	0,645	0,363	2,0	1,210	0,126	9,76
50	0,126	0,405	0,300	0,680	0,383	2,03	1,320	0,134	9,80
60	0,140	0,490	0,285	0,715	0,417	1,96	1,440	0,149	9,76
70	0,155	0,500	0,301	0,742	0,431	1,96	1,50	0,152	9,90
80	0,202	0,800	0,257	0,955	0,610	1,85	1,80	0,186	9,76

+ Mittelwerte aus 3 Versuchen (siehe Tab. 14)

Tab. 14:

Übertrittsgeschwindigkeitskonstanten (k_{AB}) und (k_{BA}) [Sti. $^{-1}$]
und experimentelle Verteilungskoeffizienten (S) des Octyl-
homologen der Benzilsäurecholinesterbromide in Abhängigkeit
von der Rührgeschwindigkeit (RG)(Temp. $20 \pm 0,5^\circ\text{C}$; $c_{A0} =$
 $2,0 \times 10^{-5}$ Mol/l; Kompartiment A und C: Wasser; Kompartiment B:
n-Octanol)

RG U/Min	k_{AB}	k_{BA}	S
30	0,445	0,248	2,0
	0,420	0,220	2,0
	0,343	0,189	2,0
40	0,644	0,298	2,250
	0,612	0,376	1,880
	0,680	0,416	1,880
50	0,620	0,328	2,170
	0,696	0,408	1,960
	0,724	0,412	1,960
60	0,680	0,384	1,960
	0,680	0,388	1,960
	0,764	0,480	1,960
70	0,724	0,444	1,960
	0,780	0,432	1,960
	0,724	0,416	1,960
80	1,0	0,680	1,750
	0,910	0,545	1,960
	-	-	-

Der Zusammenhang zwischen den Übertrittsgeschwindigkeitskonstanten
(k) und der Rührgeschwindigkeit (RG) ist durch Gl. 14 und 15
beschreibbar (??):

$$k = b \cdot RG^a$$

(Gl. 14)

$$\text{bzw. } \log k = a \cdot \log RG + \log b \quad (\text{Gl. 15})$$

wobei a und b Konstanten darstellen. Bei der Auftragung von $\log k$ gegen $\log RG$ ergibt sich eine Gerade mit der Steigung (a) und dem Achsenabschnitt ($\log b$) für den Fall $\log RG = 0$.

Wie aus Abb. 13 ersichtlich ist, verlaufen die Kurven im Bereich zwischen 40 und 70 U/Min linear. Bei 30 bzw. 80 U/Min weichen die $\log k$ -Werte vom linearen Verlauf nach unten bzw. nach oben ab. Die Steigungen für die Geraden der k_{AB} - bzw. k_{BA} -Werte der Hexyl-, Octyl-, und Decylhomologen betragen 0,47 bzw. 0,46, 0,23 bzw. 0,30 und 0,39 bzw. 0,40. Die experimentellen Verteilungskoeffizienten (S) sind von der Rührgeschwindigkeit unabhängig (Tab. 13).

An den Berührungsflächen der wäßrigen und organischen Kompartimente bilden sich nichtbewegte adhärierende Schichten aus (S. 107, Abb. 35), durch die der Übertritt des Arzneistoffes durch Diffusion erfolgt (29, 47, 94, 96 - 98). Der sofortige Konzentrationsausgleich in den gerührten Kompartimenten kann vorausgesetzt werden. Die Geschwindigkeit des Konzentrationsausgleichs nach Gl. 13 erfolgt im allgemeinen gemäß dem ersten Fick'schen Gesetz (94) (Gl. 16). Für den Transport des Arzneistoffes aus dem wäßrigen in das organische Kompartiment gilt demzufolge:

$$-\frac{dc_w}{dt} = \frac{D \cdot F}{V_w} \cdot \frac{dc}{dx} \quad (\text{Gl. 16})$$

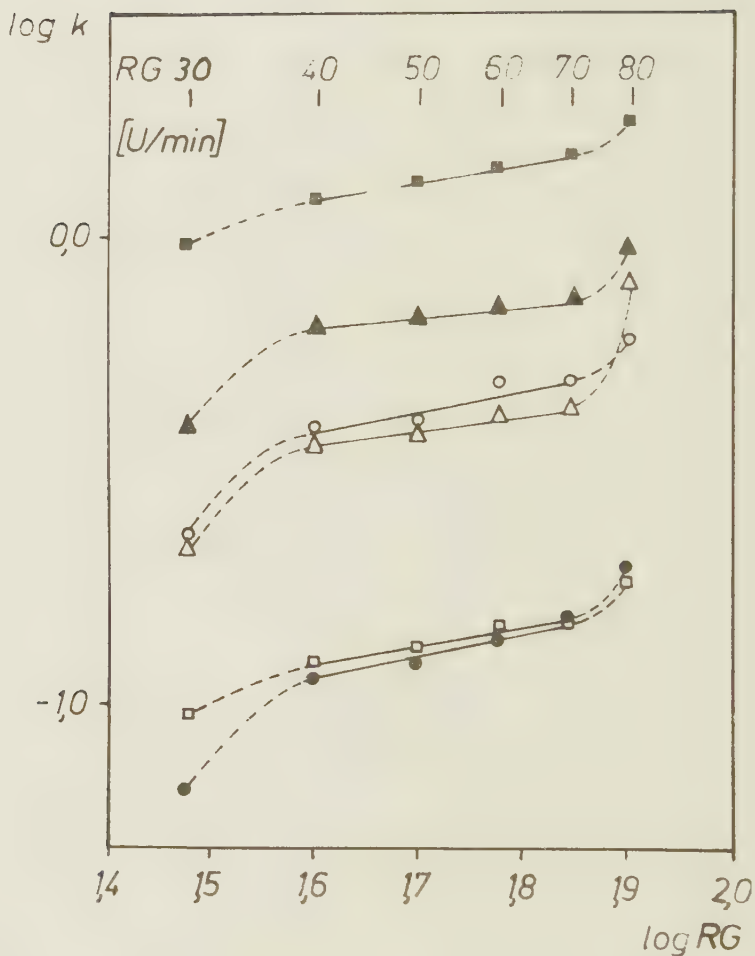


Abb. 13:

Übertrittsgeschwindigkeitskonstanten (k) [Std.^{-1}] der homologen Benzilsäurecholinesterbromide in Abhängigkeit von der Rührgeschwindigkeit (RG) [U/Min] (Temp. $20 \pm 0,5^\circ\text{C}$; $c_{\text{Ao}} = 2,0 \times 10^{-3}$ Mol/l; Kompartimente A und C: Wasser; Kompartiment B: n-Octanol)

- k_{AB} - Werte des Hexylhomologen; ▲ k_{BA} - Werte des Octylhomologen
- k_{BA} - Werte des " ; ■ k_{AB} - Werte des Decylhomologen
- ▲ k_{AB} - Werte des Octylhomologen; □ k_{BA} - Werte des "

Dabei bedeuten $-dc_w/dt$ die Abnahme der Konzentration des Arzneistoffes in Abhängigkeit von der Zeit im Kompartiment A, D den Diffusionskoeffizienten, F die Berührungsfläche zwischen den beiden Kompartimenten, V_w das Volumen des wäßrigen Kompartiments und dc/dx den Konzentrationsgradienten in einer Membran der Dicke (x), die durch die adhärrierenden Schichten - wäßrig oder organisch - gebildet wird.

Bei den Untersuchungen der Übertrittsgeschwindigkeitskonstanten in Abhängigkeit von der Rührgeschwindigkeit ist nach Gl. 16 die Dicke der adhärrierenden Schicht die einzige variable Größe. Auch die Membranfläche (F) kann in den linearen Kurventeilen von Abb. 13 als konstant betrachtet werden. Die nach Gl. 15 ermittelten Steigungen der linearen Kurvenabschnitte bestätigen die Annahme, daß für den Phasenübertritt Diffusion durch die adhärrierenden Schichten geschwindigkeitsbestimmend ist (77). Mit Zunahme der Rührgeschwindigkeit nimmt die Dicke der adhärrierenden Schichten ab. D, F, V und dc im Falle eines konstanten Konzentrationsgefälles aus Gl. 16 können zu einer Konstanten (z) zusammengefaßt werden. Somit erfolgt die differentielle Zunahme der Übertrittsgeschwindigkeitskonstanten (dk) proportional dem reziproken Wert der differentiellen Änderung der Schichtdicke (dx) gemäß Gl. 17 (35, 37, 47, 98, 99):

$$dk = z \cdot \frac{1}{dx} \quad (Gl. 17)$$

Die starke Zunahme der Übertrittsgeschwindigkeitskonstanten bei 80 U/Min (Abb. 13) ist durch auftretende Turbulenz und die dadurch bedingte Vergrößerung der Berührungsflächen der adhärrier-

enden Schichten erklärbar. Bei zu geringer Rührgeschwindigkeit (30 U/Min; Abb. 13) erfolgt keine schnelle und homogene Verteilung in den gerührten Kompartimenten, die Zunahme der Schichtdicken ist nicht einheitlich und nicht mehr proportional der Abnahme der Rührgeschwindigkeit (111).

2.3.2 Beziehung zwischen Verteilungskoeffizient und Verteilungsgeschwindigkeit

2.3.2.1 Variation von Kation und Anion, sowie Auswirkung von Salzen

Mit zunehmender Kettenlänge der homologen Benzilsäurecholinesterbromide bzw. Benzilonium- n- Alkylsulfonate erhöht sich die Geschwindigkeitskonstante (k_{AB}) für den Phasenübertritt aus Wasser in n-Octanol. Dagegen nehmen die Übertrittsgeschwindigkeitskonstanten (k_{BA}) für den umgekehrten Weg ab (Tab. 15 und 16). Ähnliches gilt auch bei der Verteilung der homologen Benzilsäurecholinesterbromide in Gegenwart von NaBr, Na-Butansulfonat bzw. Na-Trichloracetat (Tab. 15).

Die Halbwertszeiten für die Einstellung des Gleichgewichtes in Kompartiment C des "Dreiphasenmodells" ($t_{Gl. 1/2}$) verringern sich mit Kettenverlängerung der homologen Benzilsäurecholinesterbromide und streben einem Grenzwert von ca. 0,7 Std. zu (Abb. 14). Zusatz von Salzen erhöht die Verteilungsgeschwindigkeit: NaBr < Na-Butansulfonat < Na-Trichloracetat.

Die Gleichgewichtshalbwertszeiten ($t_{Gl. 1/2}$) der Anfangsglieder der homologen Benzilsäurecholinesterbromide werden dabei stärker herabgesetzt. Mit wachsender Kettenlänge wird jedoch in jedem

Tab. 15:

Übertrittsgeschwindigkeitskonstanten (k_{AB}) und (k_{BA}) [Std.⁻¹]
 der homologen Benzilsäurecholinesterbromide ohne und mit Zu-
 satz verschiedener Salze (Temp. $20 \pm 0,5^\circ\text{C}$; RG = 60 U/Min;
 R = Alkylkette; Kompartiment A: Wasser + Arzneistoff $2,0 \times 10^{-3}$
 Mol/l + Salz $2,0 \times 10^{-3}$ Mol/l; Kompartiment B: n-Octanol;
 Kompartiment C: Wasser + NaBr $2,0 \times 10^{-3}$ Mol/l)

R	Zusatz von							
	kein		NaBr		$\text{C}_4\text{H}_9\text{SO}_3\text{Na}$		CCl_3COONa	
	k_{AB}	k_{BA}	k_{AB}	k_{BA}	k_{AB}	k_{BA}	k_{AB}	k_{BA}
C_2H_5^-	-	-	-	-	-	-	0,057	1,130
C_3H_7^-	-	-	-	-	-	-	0,115	0,940
C_4H_9^-	0,014	0,600	0,027	0,490	0,055	0,920	0,224	0,824
$\text{C}_5\text{H}_{11}^-$	0,043	0,578	0,076	0,470	0,143	0,640	0,435	0,585
$\text{C}_6\text{H}_{13}^-$	0,140	0,490	0,217	0,425	0,345	0,360	0,930	0,396
$\text{C}_7\text{H}_{15}^-$	0,370	0,500	0,534	0,264	0,808	0,276	1,200	0,198
$\text{C}_8\text{H}_{17}^-$	0,715 ⁺	0,471 ⁺	1,112	0,196	1,140	0,128	1,244	0,076
$\text{C}_9\text{H}_{19}^-$	1,064	0,300	1,340	0,078	-	-	1,560	0,042
$\text{C}_{10}\text{H}_{21}^-$	1,440	0,149	1,620	0,025	-	-	-	-
$\text{C}_{11}\text{H}_{23}^-$	1,648	0,084	1,650	0,011	-	-	-	-

+ Mittelwert aus 3 Versuchen

Tab. 16:

Übertrittsgeschwindigkeitskonstanten (k_{AB}) und (k_{BA}) [Std.^{-1}]
des Benziloniumbromids bzw. der n-Alkylsulfonatderivate
(Temp. $20 \pm 0,5^\circ\text{C}$; $c_{AO} = 2,0 \times 10^{-3} \text{ Mol/l}$; RG = 60 U/Min;
Kompartimente A und C: Wasser; Kompartiment B: n-Octanol)

Konstanten	Derivat				
	Br^-	$\text{C}_6\text{H}_{13}\text{SO}_3^-$	$\text{C}_8\text{H}_{17}\text{SO}_3^-$	$\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{SO}_3^-$	$\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{SO}_3^-$
k_{AB}	0,002	0,095	0,63	1,33	1,46
k_{BA}	47,6	0,635	0,425	0,15	0,02

+ Bestimmt in erster Näherung (siehe S.99)

Fall der genannte Grenzwert erreicht (Abb. 14).

Die sich bei logarithmischer Auftragung der Phasenübertrittsgeschwindigkeitskonstanten (k) gegen die Zahl der Kohlenstoffatome in der Alkylkette ergebenden Kurven zeigen ähnliche Charakteristika (Abb. 15 - 17).

Für die aus der Verteilung der homologen Benzilsäurecholinesterbromide bzw. Benzilonium-n-Alkylsulfonate ermittelten k_{AB} -Werte resultiert bis zum Octylhomologen eine Gerade (Abb. 15, 16).

Danach nimmt die Steigung ab, wobei eine asymptotische Näherung

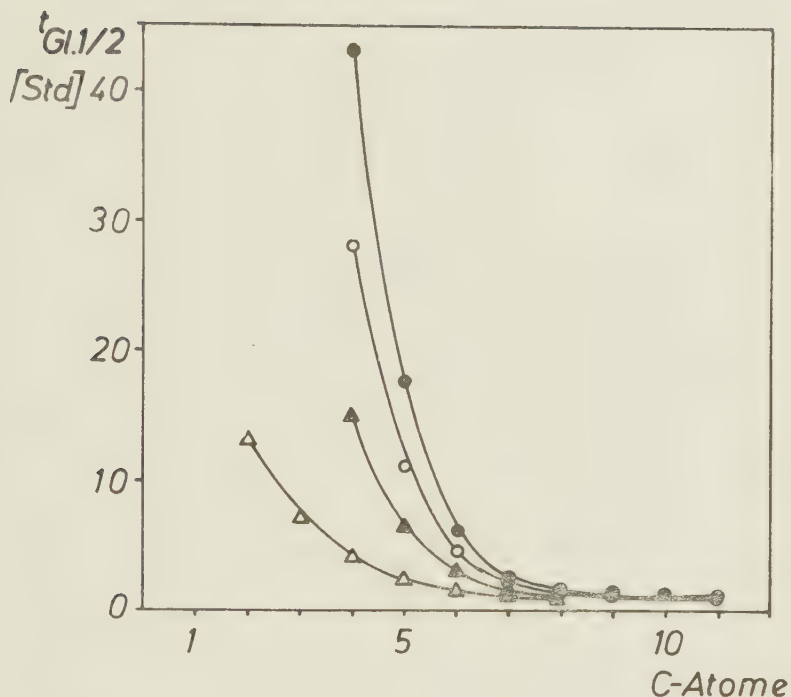


Abb. 14:

Gleichgewichtshalbwertszeiten ($t_{Gl. 1/2}$) [Std.] der homologen Benzilsäurecholinesterbromide in Abhängigkeit von der Zahl der Kohlenstoffatome in der Alkylkette ohne und mit Salzzusatz (Temp. $20 \pm 0,5^\circ\text{C}$; RG = 60 U/Min; Kompartiment A: Wasser + Arzneistoff $2,0 \times 10^{-3}$ Mol/l + Salz $2,0 \times 10^{-3}$ Mol/l; Kompartiment B: n-Octanol; Kompartiment C: Wasser + NaBr $2,0 \times 10^{-3}$ Mol/l)

- ohne Zusatz
- + NaBr
- ▲ + Na-Butansulfonat
- △ + Na-Trichloroacetat

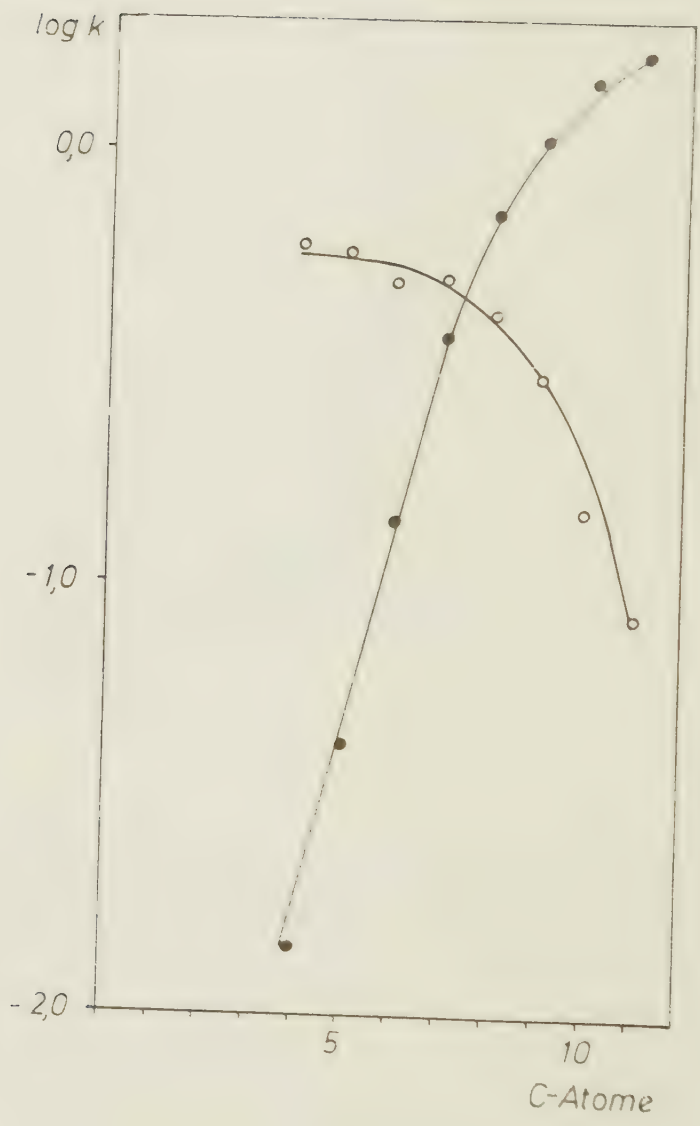


Abb. 10

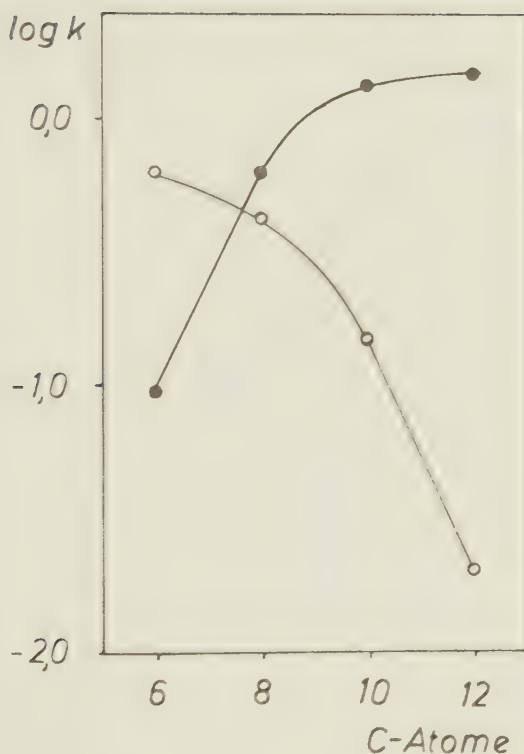


Abb. 16:

Übertrittsgeschwindigkeitskonstanten (k , [s⁻¹]) der homologen Benziloxim-n-alkylbenzilate in Abhängigkeit von der Zahl der Kohlenstoffatome in der Alkylkette (Temp. 20[±]0,5°C; $c_{AC} = 2,0 \times 10^{-3}$ Mol/l; RG = 60 U/Min; Kompartimente A und C: Wasser; Kompartiment B: n-Octanol) ● k_{AB} -Werte; ○ k_{BA} -Werte;

Abb. 15:

Übertrittsgeschwindigkeitskonstanten (k) [s⁻¹] der homologen Benzilsäurecholinesterbromide in Abhängigkeit von der Zahl der Kohlenstoffatome in der Alkylkette (Temp. 20[±]0,5°C; $c_{AC} = 2,0 \times 10^{-3}$ Mol/l; RG = 60 U/Min; Kompartimente A und C: Wasser; Kompartiment B: n-Octanol) ● k_{AB} -Werte; ○ k_{BA} -Werte;

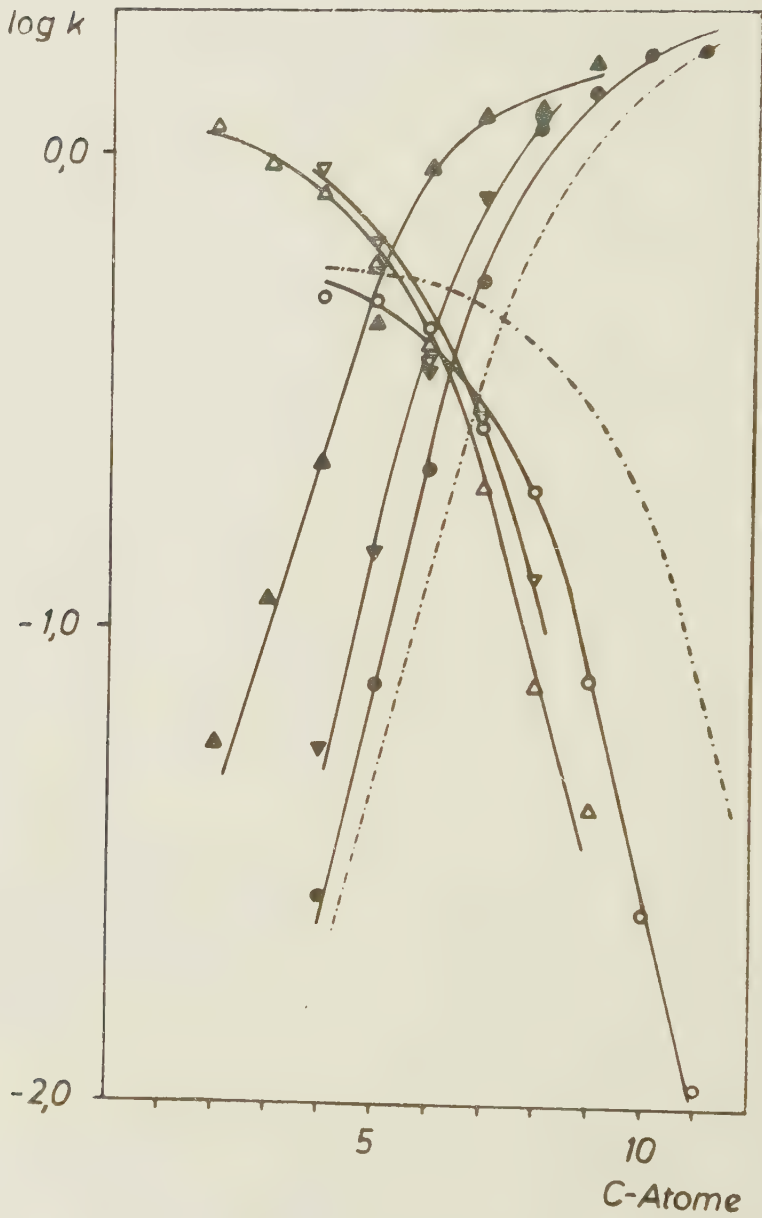


Abb. 17

an den Wert $k_{AB}^+ = 2,15 [\text{Std.}^{-1}]$ bzw. $1,58 [\text{Std.}^{-1}]$ erfolgt. Die Steigungen der jeweiligen linearen Kurvenabschnitte sind 0,43 bzw. 0,42 und entsprechen den HANSCH-Konstanten ($\mathcal{V}_S$) (Tab. 3; S.17) der experimentellen Verteilungskoeffizienten (S) der Homologen (Abb. 6, 7).

Abb. 17:

Übertrittsgeschwindigkeitskonstanten (k) $[\text{Std.}^{-1}]$ der homologen Benzilsäurecholinesterbromide bei Salzzusatz in Abhängigkeit von der Zahl der Kohlenstoffatome in der Alkylkette (Temp. $20 \pm 0,5^\circ\text{C}$; RG = 60 U/Min; Kompartiment A: Wasser + Arzneistoff $2,0 \times 10^{-3} \text{ Mol/l}$ + Salz $2,0 \times 10^{-3} \text{ Mol/l}$; Kompartiment B: n-Octanol; Kompartiment C: Wasser + NaBr $2,0 \times 10^{-3} \text{ Mol/l}$)

- bzw. ○ k_{AB} -bzw. k_{BA} - Werte nach Zusatz von NaBr
- ▼ bzw. ▼ k_{AB} -bzw. k_{BA} - Werte " " " $\text{C}_4\text{H}_9\text{SO}_3\text{Na}$
- ▲ bzw. ▲ k_{AB} -bzw. k_{BA} - Werte " " " CCl_3COONa
- k_{AB} -bzw. k_{BA} - Werte ohne Salzzusatz

+ Die Berechnung der k_{AB} - Grenzwerte erfolgt allgemein nach Gl. 38 aus den für das Hexadecylhomologe in den entsprechenden Abbildungen extrapolierten experimentellen Verteilungskoeffizienten (S) und k_{BA} - Werten. Die k_{BA} - Grenzwerte werden ebenfalls nach Gl. 38 aus den für das hypothetische Anfangsglied der Homologen extrapolierten experimentellen Verteilungskoeffizienten (S)₀ und k_{AB} - Werten ermittelt.

Die Logarithmen der k_{BA} -Werte sinken dagegen mit zunehmender Zahl der Kohlenstoffatome in der Alkylkette, wobei etwa ab dem Nonylhomologen die Kurven linear abfallen (Abb. 15, 16). Die absoluten Werte der Neigungen von $-0,43$ bzw. $-0,44$ sind sowohl mit den entsprechenden Steigungen der linearen Kurvenabschnitte der k_{AB} -Werte als auch mit den HANSCH-Konstanten (π_S) vergleichbar. Für Homologe, deren Alkylketten weniger als 9 Kohlenstoffatome enthalten, ist der Kurvenverlauf nicht mehr geradlinig. Mit fallender Kettenlänge erfolgt asymptotische Näherung an den Wert $k_{BA} = 0,57 [\text{Std.}^{-1}]$ bzw. $0,89 [\text{Std.}^{-1}]$. Der Schnittpunkt der Kurven der Phasenübertrittsgeschwindigkeitskonstanten der homologen Benzilsäurecholinesterbromide bzw. Benzilium-n-Alkylsulfonate liegt zwischen dem Heptyl- und Octylderivat (Abb. 15, 16). Die k_{AB} - bzw. k_{BA} -Werte der Benzilium-n-Alkylsulfonate sind gegenüber denen des Bromids erhöht bzw. erniedrigt (Tab. 16).

In Gegenwart von NaBr, Na-Butansulfonat bzw. Na-Trichloracetat liegen die k_{AB} -Werte der homologen Benzilsäurecholinesterbromide höher als bei der Verteilung ohne Zusatz dieser Salze. Der Einfluß nimmt in der Reihenfolge der genannten Salze zu (Tab. 15). Bei logarithmischer Auftragung der k_{AB} -Werte gegen die Länge der Alkylkette ist die Beziehung linear bis zum Heptyl-, Hexyl- bzw. Pentylhomologen (Abb. 17). Danach weichen die Werte für die Phasenübertrittsgeschwindigkeitskonstanten (k_{AB}) vom linearen Verlauf ab und streben einem Grenzwert zu. Dieser liegt in Gegenwart der genannten Salze bei $2,15$ bzw. $1,8$ bzw. $1,5 [\text{Std.}^{-1}]$, gegenüber $2,15 [\text{Std.}^{-1}]$ bei Verteilung ohne Zusatz.

Die k_{BA} -Werte sind nach NaBr-Zusatz alle tiefer als die der Homologen ohne Salzzusatz. In Gegenwart von Na-Butansulfonat bzw. Na-Trichloracetat gilt dies erst für die lipophileren Homologen ab dem Pentylderivat. Beginnend mit dem Hexylderivat liegen diese Werte sogar noch unter denen, die nach NaBr-Zusatz bestimmt sind (Abb. 17). Ab dem Nonyl- (Zusatz von NaBr), Octyl- (Zusatz von Na-Butansulfonat) bzw. Heptylderivat (Zusatz von Na-Trichloracetat) fallen die Logarithmen der k_{BA} -Werte linear mit zunehmender Kettenlänge. Mit Abnahme der Kettenlänge weichen sie vom linearen Verlauf ab und streben einem Grenzwert zu. In Gegenwart von NaBr beträgt dieser $k_{BA} = 0,57 \text{ Std.}^{-1}$ und entspricht dem für die Verteilung der Homologen ohne Salzzusatz ermittelten. Bei Zusatz von Na-Butansulfonat bzw. Na-Trichloracetat beträgt dieser Wert $1,2 \text{ Std.}^{-1}$. Die absoluten Werte der Steigungen der linearen Kurvenabschnitte (k_{AB} und k_{BA}) in Abb. 17 entsprechen sich und sind mit den jeweiligen HANSCH-Konstanten der experimentellen Verteilungskoeffizienten (S) (Tab. 6; S. 24) identisch. Die Kurven schneiden sich in Gegenwart von NaBr, Na-Butansulfonat bzw. Na-Trichloracetat zwischen dem Hexyl- und Heptylhomologen, dem Pentyl- und Hexylhomologen bzw. dem Butyl- und Pentylhomologen (Abb. 17).

Wie aus Tab. 15 und 16 sowie Abb. 15 - 17 hervorgeht, hat die Länge der Alkylkette der eingesetzten Homologen und damit der Verteilungskoeffizient einen entscheidenden Einfluß auf die Phasenübertrittsgeschwindigkeitskonstanten und somit auf die Verteilungsgeschwindigkeit (Abb. 14). Dieser Einfluß läßt sich mit dem Mechanismus des Phasenübertrittes hydrophiler bzw. lipophiler Verbindungen erklären (siehe S. 106).

Bei einem Verteilungskoeffizienten von ($S \ll 1$) ist für den Phasenübertritt die Diffusion durch die organische adhärierende Schicht geschwindigkeitsbestimmend (S.107; Abb. 35 a). Die k_{AB} -Werte sind dabei das Produkt der Geschwindigkeitskonstanten der Diffusion durch die organische adhärierende Schicht (k_{Morg}) und des experimentellen Verteilungskoeffizienten (S) entsprechend Gl. 59 (S.111). Die Zunahme der k_{AB} -Werte erfolgt in diesem Fall proportional dem S -Wert. Die k_{BA} -Werte jedoch sind gleich den k_{Morg} -Werten und bleiben vom experimentellen Verteilungskoeffizienten (S) unbeeinflusst (Gl. 61; S.111). Da mit Verkürzung der Alkylkette bei den hydrophileren Homologen die Diffusionskoeffizienten innerhalb der organischen adhärierenden Schicht (D_{org}) entsprechend der Abnahme der Molekülradien zunehmen, erhöhen sich nach Gl. 52, 53 (S.109) die k_{BA} -Werte und streben dem Grenzwert des hypothetischen Anfangsgliedes zu. Mit zunehmender Kettenlänge wird der Verteilungskoeffizient $S \gg 1$ und damit die Diffusion durch die wässrige adhärierende Schicht für den Phasenübertritt geschwindigkeitsbestimmend (S.107; Abb. 35 b). Die k_{BA} -Werte entsprechen dem Quotienten aus der Geschwindigkeitskonstanten der Diffusion durch die wässrige adhärierende Schicht (k_{MW}) und dem experimentellen Verteilungskoeffizienten (S) nach Gl. 62 (S.111). Die k_{BA} -Werte sinken in diesem Fall proportional mit dem reziproken Wert des experimentellen Verteilungskoeffizienten (S). Die k_{AB} -Werte entsprechen dagegen den k_{MW} -Werten (Gl. 60; S.111) und sind vom S -Wert unabhängig. Auf Grund der Flexibilität der langen Alkylketten und der damit verbundenen Knäuelung (75) bleiben die Molekülradien und damit die Diffusionskoeffizienten (D_w)

mit Kettenverlängerung annähernd gleich. Entsprechend Gl. 57 und 58 erreichen die k_{AB} -Werte einen Grenzwert (Abb. 15 - 17).

In den Fällen in denen der experimentelle Verteilungskoeffizient (S) in die Phasenübertrittsgeschwindigkeitskonstanten (κ) miteingeht - also in die k_{AB} -Werte hydrophiler und die k_{BA} -Werte lipophiler Homologer - besteht bei logarithmischer Auftragung eine lineare Beziehung zur Länge der Kohlenstoffkette. Da die Steigung bzw. Neigung dieser Kurvenabschnitte gleich dem π_s -Wert aus Gl. 5 ist, kann die Änderung des Diffusionskoeffizienten mit Variation der Kettenlänge gegenüber der Zunahme des experimentellen Verteilungskoeffizienten (S) vernachlässigt werden (98).

Für die Bereiche in denen die Kurven in Abb. 15 - 17 stärker gekrümmt sind, ist zu erwarten, daß die Diffusion durch die organische und durch die wäßrige adhärierende Schicht für den Übertritt geschwindigkeitsbestimmend sind. In diesen Bereichen erfolgt in etwa Gleichverteilung zwischen wäßriger und organischer Phase. Die Phasenübertrittsgeschwindigkeitskonstanten lassen sich in diesem Fall nicht mit den in Gl. 59 - 62 (S. 11) angegebenen Beziehungen beschreiben.

Der allgemein größere Grenzwert der Phasenübertrittsgeschwindigkeitskonstanten (k_{AB}) bzw. der Geschwindigkeitskonstanten der Diffusion durch die wäßrige adhärierende Schicht (k_{Mw}) lipophiler Verbindungen im Vergleich zu dem entsprechenden k_{BA} - bzw. k_{Morg} - Grenzwert hydrophiler Verbindungen könnte auf einen größeren Diffusionskoeffizienten dieser Salze in Wasser (D_w) zurückzuführen sein. Die höhere Viskosität von wassergesättigtem

n-Octanol (8,4 cP)(67) gegenüber Wasser (1,005 cP)(3) bei 20°C erniedrigt die k_{BA} - bzw. k_{Morg} - Werte. Die kleineren Molekülradien der Anfangsglieder der Homologen können diesen Unterschied nicht ausgleichen. Einen weiteren Einfluß auf die genannten k_{AB} - und k_{BA} - Grenzwerte haben wahrscheinlich auch die unterschiedliche Solvation der Arzneistoffe sowie die verschiedenen Dicken der adhärrierenden wäßrigen und organischen Schichten.

Der erhöhte k_{BA} - Grenzwert in n-Octanol nach Zusatz von Na-Butansulfonat bzw. Na-Trichloracetat könnte auf eine kleinere Solvathülle der Ionenpaare zurückzuführen sein, welche durch die organische adhärrierende Schicht wandern. Es ist anzunehmen, daß die Arzneistoffkationen mit den Butansulfonat- bzw. Trichloracetatanionen vermehrt Kontaktionenpaare, mit Bromidanionen überwiegend lösungsmittelgetrennte Ionenpaare (66, 101) ausbilden, deren Solvathülle bzw. Gesamtradius größer ist. Für diese Hypothese sprechen auch die gleichgroßen Grenzwerte der Phasenübertrittsgeschwindigkeitskonstanten (k_{BA}) der homologen, quartären Bromide ohne und nach Zusatz von NaBr (S.112). Die ermittelten relativen Diffusionswerte des Propylhomologen als Bromid bzw. als Trichloracetat in wassergesättigtem n-Octanol stehen etwa im Verhältnis 1 :2 (S.112) und bestätigen damit die ermittelten Unterschiede der k_{BA} - Werte.

Der nach Zusatz von Na- Butansulfonat bzw. Na -Trichloracetat gegenüber der Verteilung ohne Salz bzw. nach NaBr-Zusatz erniedrigte k_{AB} - Grenzwert in Wasser könnte durch die größeren Molekülradien dieser Ionen bzw. deren bessere Solvation (44) und durch die damit verbundenen geringeren Diffusionskoeffi-

zienten (D_w) bedingt sein.

Allgemein zeigt sich, daß durch Erhöhung des experimentellen Verteilungskoeffizienten (S) eines Arzneistoffes gleichzeitig seine Verteilungsgeschwindigkeit zwischen wäkrigem und organischem Medium gesteigert werden kann. Für die Verteilung im "Drei-phasenmodell" kann die Gleichgewichtseinstellung dadurch nicht beliebig beschleunigt werden, sondern erreicht entsprechend den k_{AB} -Werten einen Grenzwert (Abb. 14).

2.3.2.2 Einfluß der Versuchsbedingungen

2.3.2.2.1 Ausgangskonzentration

Mit steigender Ausgangskonzentration im Kompartiment A erhöhen sich die Übertrittsgeschwindigkeitskonstanten (k_{AB}) der Benzilsäurecholinesterbromide, dagegen werden die Werte für den Rücktransport (k_{BA}) beim Decylhomologen erniedrigt. Beim Hexyl- und Octylhomologen hat Erhöhung der Ausgangskonzentration auf die k_{BA} -Werte keinen Einfluß.

Trägt man die Logarithmen der Übertrittsgeschwindigkeitskonstanten (k) gegen die Logarithmen der Ausgangskonzentration auf, so ergibt sich ein linearer Zusammenhang (Abb. 18). Die Steigungen der Geraden der k_{AB} -Werte bzw. der k_{BA} -Werte der homologen Benzilsäurecholinesterbromide betragen 0,39 bzw. 0,0 (C_6), 0,46 bzw. 0,0 (C_8) und 0,28 bzw. - 0,232 (C_{10}). Konzentrationssteigerung in Kompartiment A wirkt sich auf die Erhöhung der Übertrittsgeschwindigkeitskonstanten (k_{AB}) beim Octylhomologen stärker aus, als beim Hexyl- bzw. Decylhomologen.

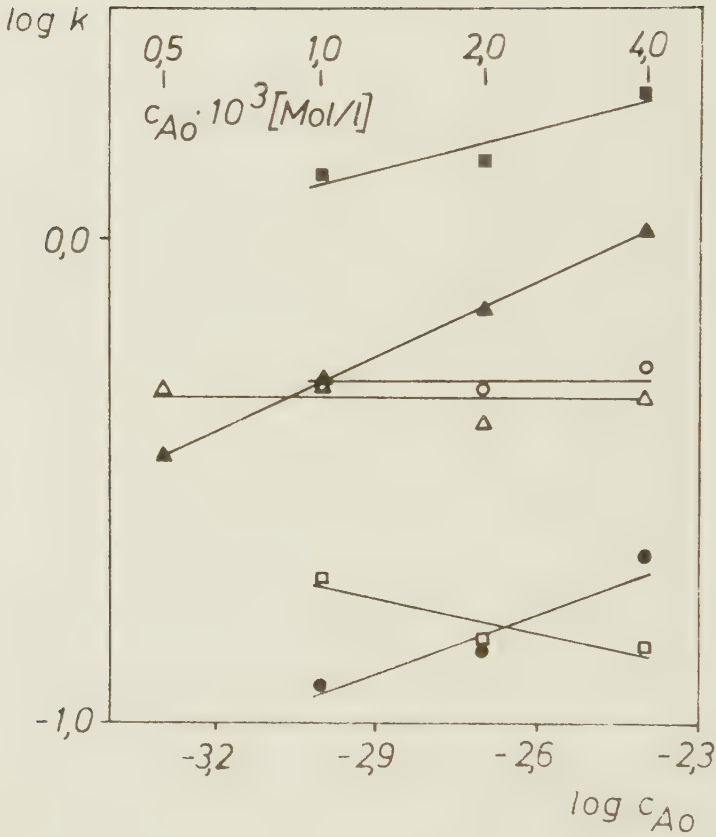


Abb. 18:

Übertrittsgeschwindigkeitskonstanten (k) [Std.^{-1}] der homologen Benzylsäurecholinesterbromide in Abhängigkeit von der Ausgangskonzentration c_{Ao} [Mol/l] (Temp. $20 \pm 0,5^\circ\text{C}$; RG = 60 U/Min; Kompartimente A und C: Wasser; Kompartiment B: n-Octanol)

- k_{AB} - Werte des Hexylhomologen
- k_{BA} - " " " "
- ▲ k_{AB} - " " Octyl- "
- △ k_{BA} - " " " "
- k_{AB} - " " Decyl- "
- k_{BA} - " " " "

Die experimentellen Verteilungskoeffizienten (S) erhöhen sich mit Steigerung der Anfangskonzentration (c_{A0}) in Kompartiment A. Bei logarithmischer Auftragung der S -Werte gegen die Logarithmen der eingesetzten Anfangskonzentrationen (c_{A0}) ergibt sich eine lineare Beziehung (Abb. 19). Die sich ergebenden Steigungen sind 0,34 bzw. 0,47 bzw. 0,52 für das Hexyl- bzw. Octyl- bzw. Decylhomologe. Somit wirkt sich Konzentrationserhöhung in Kompartiment A mit zunehmender Kettenlänge stärker auf die Erhöhung des experimentellen Verteilungskoeffizienten (S) aus.

Die Halbwertszeiten ($t_{Gl. 1/2}$) der Einstellung des Gleichgewichtes in Kompartiment C des "Dreiphasenmodells" verringern sich mit steigender Ausgangskonzentration und Kettenverlängerung (Tab. 17), d.h. die Verteilungsgeschwindigkeit erhöht sich.

Die beschriebenen Untersuchungsergebnisse sind zu erklären durch die mit Konzentrationssteigerung (S. 89 f.) und Kettenverlängerung (S. 16 u. 21 f.) einhergehende Vergrößerung des experimentellen Verteilungskoeffizienten (S). Die Zunahme der k_{AB} -Werte erfolgt im Falle des Hexyl- und Octylhomologen proportional dem experimentellen Verteilungskoeffizienten (Gl. 59; S. 111). Aus diesem Grund sind die Steigungen der entsprechenden Geraden in Abb. 18 u. 19 identisch. Die k_{BA} -Werte dagegen bleiben vom experimentellen Verteilungskoeffizienten (S) unbeeinflusst (Gl. 61; S. 111). Konzentrationssteigerung hat somit keinen Einfluß auf die k_{BA} -Werte des Hexyl- und Octylhomologen (Abb. 18). Bei der Verteilung des Decylhomologen jedoch ist sowohl die Diffusion durch die wäßrige als auch durch die organische adhärrierende Schicht geschwindigkeitsbestimmend (S. 55). Daher nimmt der Einfluß des experimentellen Verteilungskoeffizienten (S) auf die k_{AB} -Werte ab,

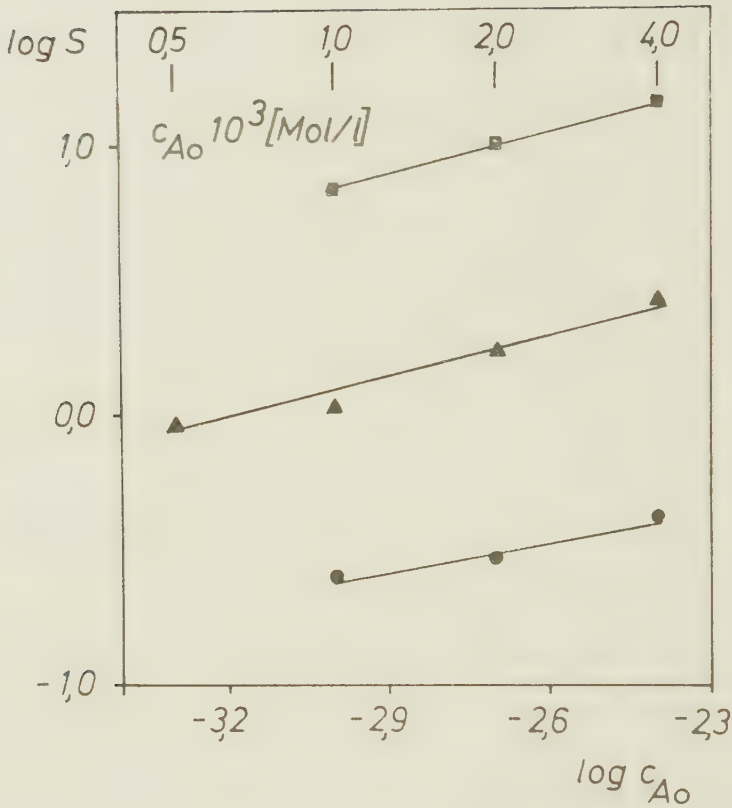


Abb. 19:

Abhängigkeit der experimentellen Verteilungskoeffizienten (S) der homologen Benzilsäurecholinesterbromide von der eingesetzten Ausgangskonzentration (c_{Ao}) $[\text{Mol/l}]$

(Temp. $20 \pm 0,5^\circ\text{C}$; RG = 60 U/Min; Kompartiment A und C: Wasser; Kompartiment B: n-Octanol)

- S- Werte des Hexylhomologen
- ▲ S- " " Octyl- "
- S- " " Decyl- "

Tab. 17:

Halbwertszeiten ($t_{Gl. 1/2}$) für die Einstellung des Gleichgewichtes in Kompartiment C des "Dreiphasenmodells" homologer Benzilsäurecholinesterbromide in Abhängigkeit von der eingesetzten Ausgangskonzentration (c_{A0}) (Temp. $20 \pm 0,5^\circ C$; RG = 60 U/Min; R = Alkylkette)

R	Ausgangskonzentration (c_{A0}) Mol/l			
	$5,0 \times 10^{-4}$	$1,0 \times 10^{-3}$	$2,0 \times 10^{-3}$	$4,0 \times 10^{-3}$
	$t_{Gl. 1/2}$ Std.			
$C_6H_{13}-$	-	10,5	6,0	4,5
$C_8H_{17}-$	2,8	2,1	1,7	1,5
$C_{10}H_{21}-$	-	1,2	1,0	0,9

gleichzeitig jedoch werden auch die k_{BA} -Werte von ihm abhängig. Mit Steigerung des experimentellen Verteilungskoeffizienten (S) bei Erhöhung der Ausgangskonzentration kommt es noch zu einer Erhöhung der k_{AB} -Werte. Diese ist aber nicht mehr proportional den S -Werten, wie aus den unterschiedlichen Steigungen der Geraden für die k_{AB} -Werte und den experimentellen Verteilungskoeffizienten (S) in Abb. 18 und 19 für das Decylhomologe hervorgeht. Auch die Abnahme der k_{BA} -Werte entsprechend (Gl. 62; S.111)

erfolgt nicht im gleichen Maße wie die Zunahme der experimentellen Verteilungskoeffizienten (S) bei Konzentrationssteigerung. Der absolute Wert der Neigung der Geraden der k_{BA} -Werte in Abb. 18 ist geringer als die Steigung der entsprechenden Geraden der S -Werte in Abb. 19. Aus der Summe der absoluten Werte der Steigungen der k_{AB} - und k_{BA} -Werte des Decylhomologen in Abb. 18 resultiert die Steigung der Geraden der S -Werte in Abb. 19.

Mit weiterer Kettenverlängerung ist zu erwarten, daß auf Grund der zunehmenden Lipophilie des eingesetzten Arzneistoffes die Diffusion durch die wäßrige adhärierende Schicht allein geschwindigkeitsbestimmend wird und somit die Übertrittsgeschwindigkeitskonstanten durch Gl. 60 und 62 (S. 111) beschrieben werden können. Das bedeutet, daß mit Steigerung der Anfangskonzentration in der wäßrigen Phase zwar die Werte der experimentellen Verteilungskoeffizienten (S) zunehmen, die k_{AB} -Werte dagegen unverändert bleiben. Die k_{BA} -Werte nehmen jedoch entsprechend Gl. 62 ab; daher wird mit Erhöhung der Ausgangskonzentration bei allen Homologen die Einstellung des Verteilungsgleichgewichtes im "Dreiphasenmodell" bis zur Erreichung eines Grenzwertes (S. 47; Abb. 14) beschleunigt. Diese Gesetzmäßigkeit ist charakteristisch für Phasenübertrittsreaktionen, bei denen der Verteilungskoeffizient in die Geschwindigkeitskonstanten mit eingeht (S. 111).

2.3.2.2.2 Temperatur

Der Abhängigkeit der Geschwindigkeitskonstanten von der Temperatur wird eine der Arrhenius-Gleichung entsprechende Exponentialgleichung zugrunde gelegt (Gl. 18):

$$k = k_0 \cdot e^{-\frac{Q}{R \cdot T}} \quad (\text{Gl. 18})$$

Durch Logarithmieren ergibt sich:

$$\log k = \log k_0 - \frac{Q}{R \cdot 2,303 \cdot T} \quad (\text{Gl. 19})$$

k ist die jeweilige Phasenübertrittsgeschwindigkeitskonstante, k_0 eine weitere Konstante, R die allgemeine Gaskonstante und T die absolute Temperatur.

Bei der halblogarithmischen Auftragung der k_{AB} - und k_{BA} - Werte der homologen Benzilsäurecholinesterbromide gegen $1/T$ ergeben sich Geraden mit den Neigungen ($Q/R \cdot 2,303$) (Abb. 20) woraus sich die Aktivierungsenergien für den Phasenübertritt (Q) berechnen lassen (Tab. 18).

Von den bei unterschiedlichen Temperaturen ermittelten Übertrittsgeschwindigkeitskonstanten des Hexyl-, Octyl- und Decylhomologen sind nur die k_{BA} - Werte des Hexylderivats vom experimentellen Verteilungskoeffizienten (S) unabhängig (S. 54 f.). Nur in diesem Fall entspricht die Übertrittsgeschwindigkeitskonstante (k_{BA}) nahezu der Diffusionsgeschwindigkeitskonstanten (k_{Morg}). Die entsprechende Aktivierungsenergie Q_{BA} des Hexylhomologen für die Diffusion durch die organische adhärierende Schicht von

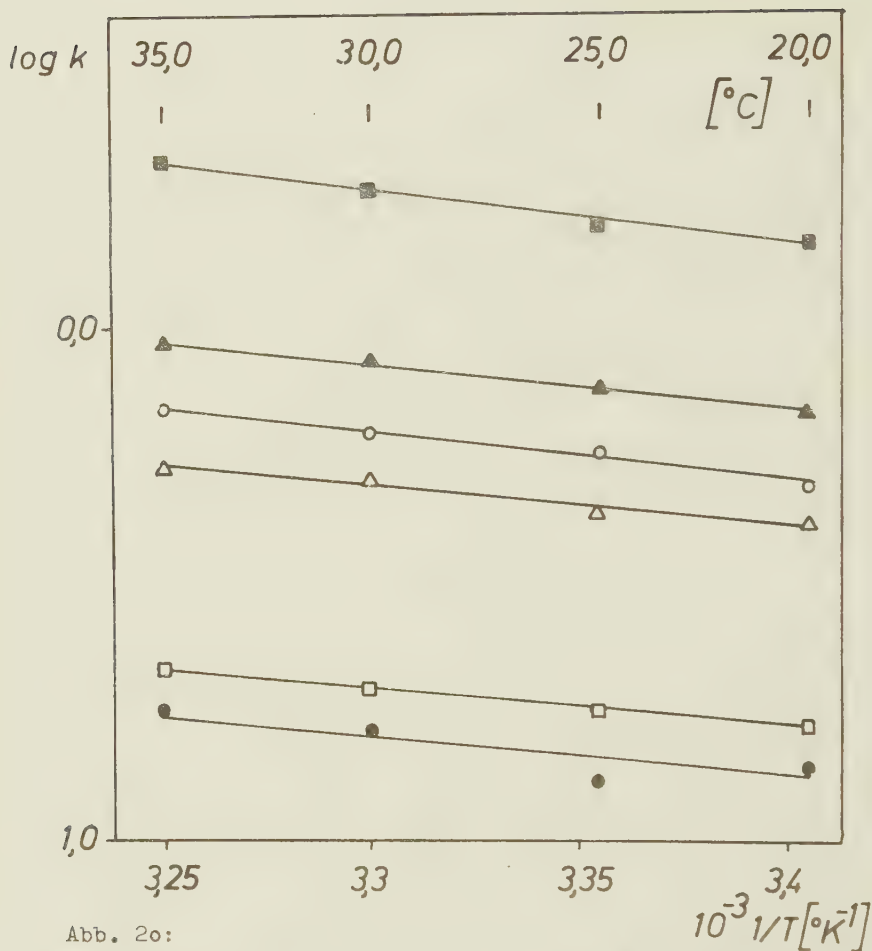


Abb. 2o:

Übertrittsgeschwindigkeitskonstanten (k) [Std.^{-1}] der homologen Benzilsäurecholinesterbromide in Abhängigkeit von der Temperatur [$^{\circ}K$] ($c_{A0} = 2,0 \times 10^{-3} \text{ Mol/l}$; $RG = 60 \text{ U/Min}$; Kompartiment A und C: Wasser; Kompartiment B: n-Octanol)

- k_{AB} - Werte des Hexylhomologen
- k_{BA} - " " " "
- ▲ k_{AB} - " " Octyl- "
- △ k_{BA} - " " " "
- k_{AB} - " " Decyl- "
- k_{BA} - " " " "

Tab. 18:

Aktivierungsenergien (Q) $\left[\text{kcal/Mol} \right]$ für den Phasen-
übertritt der homologen Benzilsäurecholinester-
bromide (Hintransport = Q_{AB} ; Rücktransport = Q_{BA} ;
 $c_{Ao} = 2,0 \times 10^{-3} \text{ Mol/l}$; RG = 60 U/Min; Kompartiment
A und C: Wasser; Kompartiment B: n-Octanol;
R = Alkylkette)

R	Q_{AB}	Q_{BA}
$C_6H_{13}-$	3,26	4,85
$C_8H_{17}-$	3,39	4,03
$C_{10}H_{21}-$	4,80	3,29

4,85 kcal/Mol ist für die Diffusionsvorgänge charakteristisch
(23,35,77).

Die mit steigender Temperatur geringfügige Abnahme des experi-
mentellen Verteilungskoeffizienten (S) (Tab. 19) (60,85) könnte
auf eine Verringerung der Ionenpaarassoziation zurückzuführen
sein. Dieser Effekt nimmt mit zunehmender Kettenlänge ab und
wirkt sich beim Decylhomologen nicht mehr aus (Tab.19).

Tab. 19:

Experimentelle Verteilungskoeffizienten (S) der homologen Benzilsäurecholinesterbromide zwischen n-Octanol und Wasser im "Dreiphasenmodell" in Abhängigkeit von der Temperatur ($c_{A0} = 2,0 \times 10^{-3}$ Mol/l; RG = 60 U/Min)

Temp. [°C]	Alkylkette		
	C ₆ H ₁₃	C ₈ H ₁₇	C ₁₀ H ₂₁
	S- Werte		
20	0,285	1,960	9,76
25	0,267	1,910	10,42
30	0,261	1,900	10,10
35	0,250	1,880	9,80

2.4 Simulierung der Verteilung unter "sink" - Bedingungen⁺

Für den Fall, daß das Kompartiment C des "Dreiphasenmodells" einem "sink", also einem großen Volumen entspricht, ist der Übergang eines Arzneistoffes vom Kompartiment A über B nach C in erster Näherung eine Folgereaktion (Gl. 20). Rückreaktionen von B nach A können dabei vernachlässigt werden.



Die dieser Vorstellung entsprechende Verteilungskinetik der homologen Benzilsäurecholinesterbromide wurde am Analogrechner unter Verwendung der ohne Salzzusatz ermittelten Phasenübertrittsgeschwindigkeitskonstanten (Tab. 15; S. 45) simuliert⁺⁺, wobei als Maß für die Geschwindigkeit der Gesamtreaktion die Zeit bis zum Erscheinen der halben Ausgangskonzentration in Kompartiment C (= Übertrittshalbwertszeit $t_{1/2}$) gesetzt ist. Mit zunehmender Kettenlänge erniedrigen sich die Übertrittshalbwertszeiten ($t_{1/2}$) zunächst, erreichen zwischen dem Heptyl- und Octylderivat ein Minimum und nehmen bei weiterer Kettenverlängerung wieder zu (Abb. 21).

+ "sink" = engl. abfließen; der Ausdruck wird bei der mathematischen Behandlung der Verteilung von Arzneistoffen in-vitro und in-vivo verwendet. Er bedeutet, daß dieser Vorgang nur in eine Richtung verläuft, da Arzneistoffe nach Übertritt in ein großes Reservoir z.B. den Blutkreislauf (Resorption) eine starke Verdünnung erfahren.

++ Eine für "sink" - Bedingungen geeignete Schaltung am Analogrechner ist in (30) angegeben.

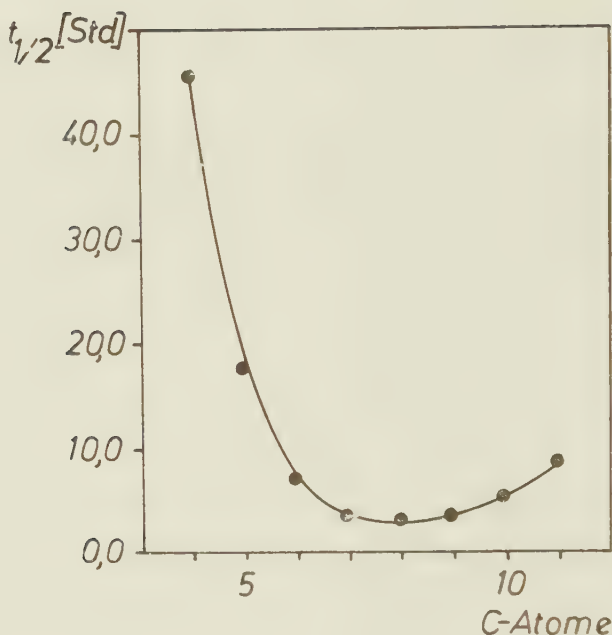


Abb. 21:

Simulation am Analogrechner:

Übertrittshalbwertszeiten ($t_{1/2}$) der homologen Benzilsäurecholinesterbromide bei der Verteilung unter "sink"- Bedingungen

Die Abnahme erfolgt in stärkerem Maße als die Zunahme, bedingt durch die unterschiedlichen Grenzwerte der k_{BA} - bzw. k_{AB} - Werte extrem hydrophiler bzw. lipophiler Homologer (Abb. 15).

Für die Folgereaktion ist der langsamste Übertritt geschwindigkeitsbestimmend. Bei hydrophilen Verbindungen wird die Gesamtgeschwindigkeit durch die k_{AB} - Werte bestimmt ($k_{AB} \ll k_{BA}$; Abb. 15). Mit Kettenverlängerung erhöhen sich die k_{AB} - Werte und damit die

Geschwindigkeit der Gesamtreaktion. Bei stark lipophilen Verbindungen ist der Übertritt aus der organischen in die wäßrige Phase geschwindigkeitsbestimmend ($k_{AB} \gg k_{BA}$). Die Gesamtgeschwindigkeit nimmt wieder ab, was durch die Zunahme der $t_{1/2}$ -Werte zum Ausdruck kommt (Abb. 21). In den Bereichen, in denen die k_{AB} - und k_{BA} -Werte etwa von gleicher Größenordnung sind ($S \approx 1$), ergibt sich ein Maximum der Gesamtgeschwindigkeit und somit ein Minimum in der Übertrittshalbwertszeit. Ein ähnliches Ergebnis liefert auch eine Auswertung des Phasenübertritts bei Verteilung in einem Vielkompartimentsystem entsprechend Gl. 13 am Digitalrechner (78).

3. Vergleich von in-vitro und in-vivo Untersuchungen

Die in-vitro aufgefundenen Gesetzmäßigkeiten sollten die Basis sein für die Aufklärung des Mechanismus der Resorption dissoziierter Arzneistoffe und ein Schlüssel zur Optimierung der Verfügbarkeit schlecht resorbierbarer Substanzen. Wenn auch die Verteilungsvorgänge im "Dreiphasenmodell" den in-vivo Verhältnissen vereinfacht angepaßt sind, so wäre doch eine in-vivo Korrelation der Untersuchungsergebnisse wünschenswert. Hierfür bietet sich eine in der Literatur beschriebene sehr einfache Methode an, die ohne aufwendige klinische Versuche für andere Arzneistoffe mit Erfolg angewendet wurde.

So sind bei buccalen Resorptionsversuchen mit Arzneistoffen vom Typ der n-Alkylcarbonsäuren und p-Alkylphenylelessigsäuren (4 - 6) Hinweise dafür zu entnehmen (S.75), daß für die Resorption die Gesetzmäßigkeiten der Verteilung in-vitro

gültig sind. Es ist allerdings abzuklären, ob die Methode für die untersuchten stark dissoziierten Arzneistoffmodelle die gewünschten Hinweise liefert. Unter der Voraussetzung, daß keine Adsorption des Arzneistoffes an Mucine und Eiweißstoffe der Schleimhaut erfolgt und bei Annahme von "sink" - Bedingungen kann für die Konzentrationsabnahme in der Mundhöhle folgende Geschwindigkeitsgleichung erster Ordnung formuliert werden :

$$-\frac{da}{dt} = k \cdot r \quad (\text{Gl. 21})$$

Dabei bedeutet $-da/dt$ die differentielle Abnahme der Arzneistoffkonzentration (a) in der Zeiteinheit, r die Restkonzentration in der Mundhöhle zur Zeit (t) und k die Resorptionsgeschwindigkeitskonstante. Betrachtet man einen bestimmten Zeitraum der Resorption, so folgt aus Gl. 21:

$$\frac{\Delta a}{r} = -k \cdot t \quad (\text{Gl. 22})$$

d.h. der Quotient aus Abnahme (Δa) und Restkonzentration (r) nach der Zeit (Δt) - die Verteilungsquote - ist proportional der Geschwindigkeitskonstanten (k).

Bei dieser Methode ist die Verfolgung des Resorptionsvorganges auf den Übertritt der Arzneistoffe aus der Mundhöhle ($\hat{=}$ Kompartiment A) in die Lipidmembranen ($\hat{=}$ Kompartiment B) beschränkt. Durch Gegenüberstellung der Verteilungsquoten ($\Delta a/r$) mit den Phasenübertrittsgeschwindigkeitskonstanten (k_{AB}) (Abb. 15) können in Abhängigkeit von der Kettenlänge der homologen Benzilsäurecholinesterbromide die in-vitro und in-vivo Untersuchungen verglichen werden.

3.1 Buccaler Resorptionstest

In Abb. 22 sind die Mittelwerte der Verteilungsquoten ($\Delta a/r$) der buccalen Resorption der homologen Benzilsäurecholinesterbromide nach 5 Min (Tab. 25) halblogarithmisch gegen die Zahl der Kohlenstoffatome in der Alkylkette aufgetragen. Mit zunehmender Kettenlänge erhöhen sich die Quotienten. Legt man trotz der Streuung der Werte eine lineare Beziehung zu Grunde, resultiert eine Gerade der Gleichung:

$$\log (\Delta a/r)_n = \pi_b \cdot n + \log (\Delta a/r)_0 \quad (\text{Gl. 23})$$

n ist dabei die Zahl der Kohlenstoffatome in der Alkylkette, $(\Delta a/r)_n$ bzw. $(\Delta a/r)_0$ sind die Verteilungsquoten des n -ten Homologen bzw. des hypothetischen Anfangsgliedes und π_b die Steigung der Geraden. Eine aus den Mittelwerten bestimmte Regressionsgerade hat die Gleichung:

$$\log (\Delta a/r)_n = 0,35 \cdot n - 3,73 \quad (\text{Gl. 24})$$

mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,98. Die Steigung $\pi_b = 0,35$ entspricht dem in-vitro ermittelten π_s -Wert der Homologen für die Verteilung zwischen n -Octanol und Wasser von 0,43 (Tab. 3). Daraus könnte man folgern, daß die lipophilen Eigenschaften der Mundschleimhaut denen des n -Octanols entsprechen⁺

⁺ In der Literatur sind sehr unterschiedliche Angaben über die lipophilen Eigenschaften der Lipidmembranen der Mundhöhle zu finden (6, 45, 103). Dies ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, daß neben Resorptions- auch Adsorptionsvorgänge eine Rolle spielen (S. 75).

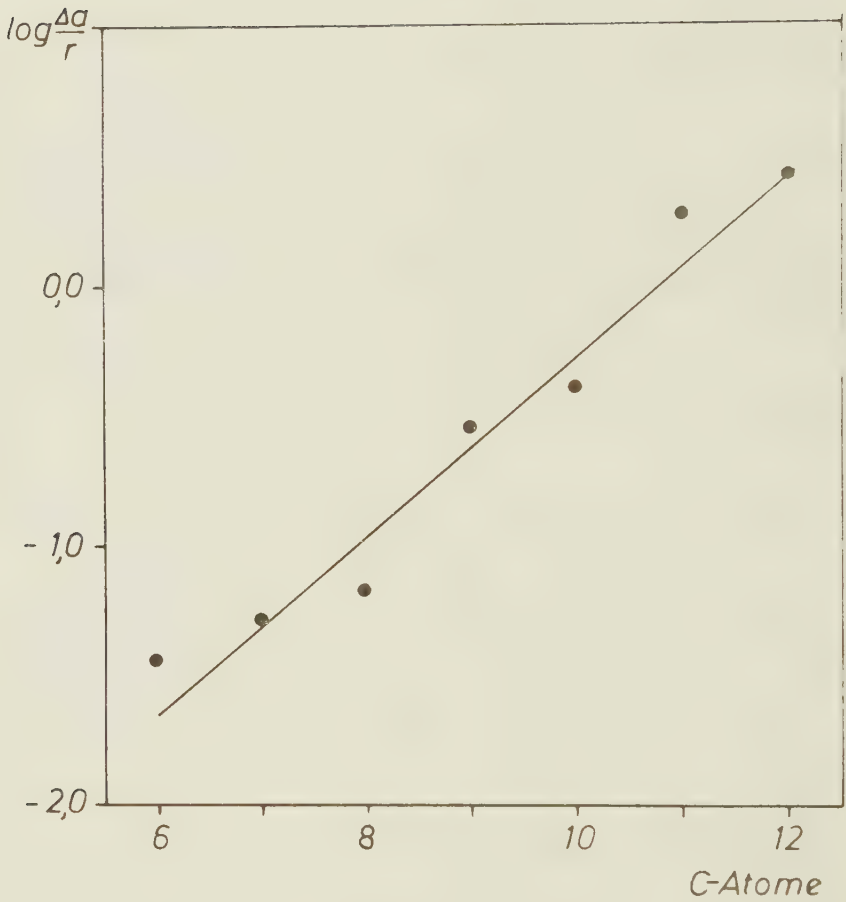


Abb. 22:

Verteilungsquoten ($\Delta a/r$) der homologen Benzilsäurecholin-
esterbromide in Abhängigkeit von der Zahl der Kohlenstoff-
atome in der Alkylkette bei buccaler Resorption

($\Delta t = 5$ Min; HCl: 0,01 n)

Bei Vergleich von Abb. 22 mit Abb. 15 (S. 48) wird deutlich, daß im Bereich der hydrophileren Verbindungen (etwa bis zum Octylhomologen) bei beiden Versuchsmethoden (in-vivo und in-vitro) eine lineare Beziehung besteht. Bei Kettenverlängerung sind die Ergebnisse nicht mehr vergleichbar. Beim buccalen Resorptionsversuch bleibt auch für lipophile Verbindungen (ab dem Octylhomologen) die lineare Beziehung bestehen. Eine Erklärung dieser Abweichung könnten Kurzzeitversuche (5 Sek.) liefern:

Die bei starker Streuung der Untersuchungsergebnisse (Tab. 23; S. 116) ermittelte Steigung π_b liegt mit 0,15 wesentlich niedriger als bei einer Versuchszeit von 5 Minuten ($\pi_b = 0,35$). Die Homologen unterscheiden sich in ihrem Verteilungsverhalten viel weniger. Dies ist nur erklärlich, wenn Resorptions- durch Adsorptionsvorgänge an saure Mucopolysaccharide und -proteide im Schleimhautepithel überdeckt sind.⁺

+ Um die Dissoziation und damit das Bindungsvermögen der sauren Gruppen herabzusetzen, werden die Resorptionsversuche aus saurem Milieu (HCl 0,01 N) durchgeführt. CAVALLITO und O'DELL (14) zeigen, daß dadurch die Resorptionsquote quartärer Ammoniumverbindungen im Bereich des Magen-Darmtraktes erhöht wird. Tatsächlich kann dadurch am Beispiel des Undecylhomologen im Kurzzeitversuch die Konzentrationsabnahme in der Mundhöhle gegenüber den Versuchen mit neutralen Lösungen um ca. die Hälfte vermindert werden. Offensichtlich kann dadurch die schnell erfolgende Adsorption zumindest teilweise verhindert werden.

3.2 Diskussion über die Methode der buccalen Resorption

Vergleichende Untersuchungen zur Resorption einiger buccal und peroral applizierter Arzneistoffe (Amphetamin, Nikotin) sprechen dafür, daß die Mundschleimhaut für Resorptionsuntersuchungen in-vivo als Membran geeignet ist.(7). Es stellt sich jedoch die Frage, ob die in der Literatur verzeichneten Ergebnisse (4-6, 73) über die buccale Resorption von Carbonsäuren und Phenothiazinen zu verallgemeinern sind. Insbesondere ist nicht klar, ob solche Versuche im Falle quartärer Ammoniumverbindungen Rückschlüsse auf ihren Übertritt in die Blutbahn zulassen. So spielt neben der starken Streuung der Verteilungsquoten innerhalb der Probanden (Tab. 23; S.116) eine die Resorption überlagernde Adsorption an Eiweiß und Mucine der Schleimhäute bei diesem Arzneistofftyp eine besondere Rolle (62) (S. 73). Diese ist sicher auch für die buccale Resorption dissoziierter Carbonsäuren und Phenothiazine zu diskutieren , wird aber bei der Auswertung der Versuchsergebnisse (4-6,73) nicht einbezogen. Lediglich DEARDEN und TOMLINSON erweitern das für den Resorptionsvorgang angenommene Modell (Gl. 20) durch Einführung eines vierten Kompartimentes für die Proteinbindung (18,19).

Wennoch die Aussagekraft der mit buccalen Resorptionsversuchen erhaltenen Ergebnisse im Falle dissoziierter Arzneistoffe (4-6, 73) hinsichtlich des Resorptionsverhaltens stark anzuzweifeln sind, so trifft dies für undissoziierte Verbindungen offensichtlich nicht zu. Aus den Meßdaten von BECKETT und MOFFAT (4-6) mit n-Alkylcarbonsäuren und p-Alkylphenylacessigsäuren im undissoziierten Zustand ($pH = 3$) konnten wir ableiten, daß die von uns

in-vitro erarbeiteten Gesetzmäßigkeiten der Arzneistoffverteilung für die Resorptionsvorgänge in-vivo gültig sind, wenn Adsorptionsvorgänge sich nicht auswirken:

Bei einer halblogarithmischen Auftragung der Verteilungsquoten $\Delta a/r$ gegen die Zahl der Kohlenstoffatome läßt sich nämlich eine lineare Beziehung für die n-Carbonsäuren nur bis zum Heptylhomologen, für die p-Alkylphenylessigsäuren sogar nur bis zum Äthylhomologen ableiten. Mit weiterer Kettenverlängerung weichen jedoch die Kurven vom linearen Verlauf ab und nähern sich einem Grenzwert. Diese Gesetzmäßigkeit entspricht unseren Ergebnissen aus in-vitro Untersuchungen mit den homologen Benzilsäurecholinesterbromiden (Abb. 15), bei denen Adsorptionsvorgänge auszuschließen sind.

Aus den Untersuchungen von BECKETT und MOFFATT (4 - 6) kann weiterhin entnommen werden, daß bei buccalen Resorptionsversuchen mit dissoziierten Verbindungen eine geradlinige Beziehung zwischen Verteilungsquoten und der Kettenlänge auch für die lipophileren Homologen besteht. Dieses Ergebnis entspricht unseren Untersuchungsbefunden buccaler Resorption mit den quartären Ammoniumverbindungen. Im Falle der dissoziierten anionischen Substanzen ist danach anzunehmen, daß das Verteilungsverhalten durch Adsorptionsvorgänge mitbestimmt wird.

Aus diesen Erwägungen ist daher die Schlußfolgerung zu ziehen, daß der buccale Resorptionstest keine differenzierten Aussagen über das Resorptionsverhalten dissoziierter Arzneistoffe zuläßt.

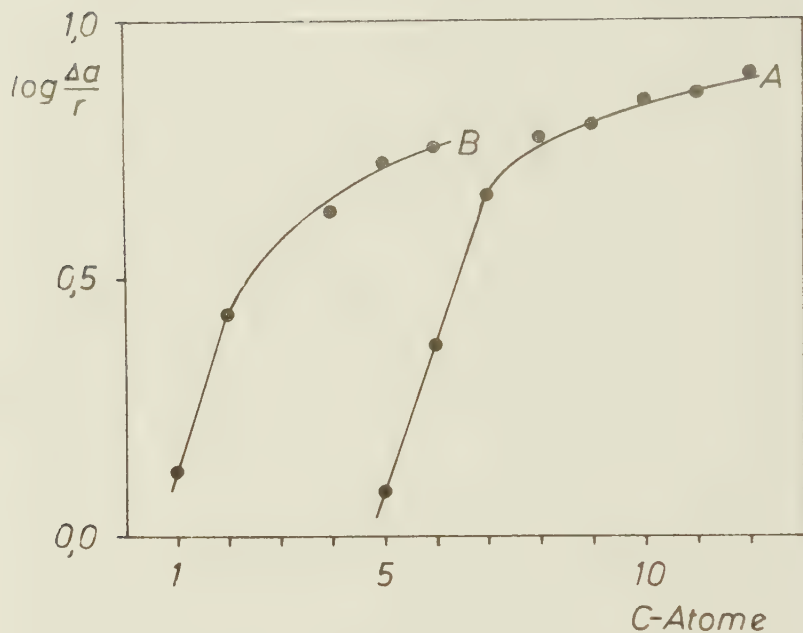


Abb. 23:

Beziehung zwischen den Logarithmen der Verteilungsquoten ($\Delta a/r$) homologer n-Alkylcarbonsäuren (Kurve A) bzw. p-n-Alkylphenylacessäuren (Kurve B) bei buccaler Resorption und der Zahl der Kohlenstoffatome in der Alkylkette (dargestellt nach Meßdaten von BECKETT und MOFRATT (4-6); pH = 3)

4. Schlußfolgerungen für die Optimierung der Verfügbarkeit dissoziierter Arzneistoffe

4.1 Zum Resorptionsvorgang

Aus den Ergebnissen der in-vitro Untersuchungen zur Verteilung dissoziierter Arzneistoffe lassen sich folgende Gesetzmäßigkeiten ableiten:

1. Die Verteilung der quartären Ammoniumverbindungen in die Lipidphase erfolgt in Form von Ionenpaaren.
2. Die Übertrittsgeschwindigkeit vom wäßrigen Kompartiment über das Lipidkompartiment in das wäßrige Kompartiment unter "sink"- Bedingungen steht in einem parabolischen Zusammenhang mit der Lipophilie der Verbindungen, charakterisiert durch den n-Octanol/Wasser Verteilungskoeffizienten.

Bei Übertragung dieser Gesetzmäßigkeiten auf in-vivo Verhältnisse ist die Schlußfolgerung naheliegend, daß die Resorption quartärer Ammoniumverbindungen durch Lipidmembranen durch passive Diffusion der elektrisch neutralen Ionenpaare vor sich geht. Ihre Resorptionsgeschwindigkeit und damit ihre relative Wirksamkeit⁺ sind vermutlich keine einfache Funktion des Verteilungskoeffizienten, welche aber für viele Verbindungen Gültigkeit zu besitzen scheint (11,40,46,60,86,87). Wie im Falle

+ Man versteht darunter die Wirksamkeit eines Arzneistoffes bezogen auf einen Arzneistoffstandard. Im Falle der untersuchten quartären Ammoniumverbindungen ist als Standard Atropin gewählt (24)

der von uns untersuchten homologen quartären Ammoniumverbindungen besteht für eine Reihe von Arzneistoffen ein parabolischer Zusammenhang zwischen ihrem n-Octanol/Wasser Verteilungskoeffizienten und ihrer Resorption aus dem Gastro-Intestinaltrakt (64) bzw. ihrer relativen Wirksamkeit (29,41,42,91). Gleiches ergibt sich durch die Auswertung buccaler Resorptionsversuche undissoziierter Verbindungen (S. 74 f.).

Unter "sink"- Bedingungen (S. 67 f.) ist die maximale Resorptionsgeschwindigkeit für die untersuchten Arzneistoffmodelle bei einem mittleren n-Octanol/Wasser Verteilungskoeffizienten von etwa 1 zu erwarten. In diesem Fall ist die Konstante für den Übertritt des Arzneistoffes aus der wäßrigen Magen-Darmphase ($\hat{=}$ Kompartiment A des in-vitro Modells (S. 38 und 96) in die Lipidmembranen ($\hat{=}$ Kompartiment B) gleich der Konstanten für den Übertritt aus den Lipidmembranen in die Blutbahn ($\hat{=}$ Kompartiment C) (S. 44 f.; 67 f.). Ist der Verteilungskoeffizient größer oder kleiner 1, vergrößern sich die Halbwertszeiten ($t_{1/2}$) für das Erscheinen des Arzneistoffes in Kompartiment C und voraussichtlich auch in der Blutbahn. Folge ist, daß der für die Wirkung nötige Blutspiegel erst verspätet oder überhaupt nicht erreicht wird und somit die Wirksamkeit des Arzneistoffes nicht gesichert ist. Einen ähnlichen Einfluß dürfte der Verteilungskoeffizient auch auf die Diffusion zum Rezeptor haben (91).

Unsere Ergebnisse korrelieren teilweise mit pharmakologischen Untersuchungen zur relativen Wirksamkeit der homologen Benzilsäurecholinesterbromide (24). Neben dem aus unseren in-vitro

Versuchen zu erwartendem Wirkungsmaximum des Octylhomologen (S. 44 f.; 67 f.) tritt allerdings zusätzlich noch ein Maximum beim Äthylderivat auf (24). Dies könnte auf eine Überlagerung zweier Effekte zurückzuführen sein:

1. Gegenüber den längerkettigen Homologen ist für das Äthylhomologe mit seinem kleinen n-Octanol/Wasser Verteilungskoeffizienten (S. 18; Abb. 6) eine geringe Konzentration am Rezeptor zu erwarten. Dagegen hat dieses Derivat vermutlich eine höhere Affinität zu diesem als die längerkettigen Homologen (59,110).
2. Beim Octylderivat wird die geringere Affinität (59, 110) durch eine höhere Konzentration am Rezeptor kompensiert. Diese ist durch die höhere Verteilungsgeschwindigkeit bedingt (S. 67 f.).

4.2 Zur Steuerung der Resorptionsgeschwindigkeit

Der Einfluß der Kettenlänge am Kation bzw. Anion und des Milieus auf den Lipid/Wasser Verteilungskoeffizienten ermöglicht eine Steuerung der Verfügbarkeit und damit der Wirksamkeit dissoziierter Arzneistoffe. Hierbei sind die durch in-vitro Versuche gewonnenen Erkenntnisse von großem Nutzen:

So läßt sich z.B. für die dissoziierten quartären Ammoniumverbindungen voraussagen, daß nur bei dem optimalen n-Octanol/Wasser Verteilungskoeffizienten ($S \approx 1$) eine rasche Resorption zu erwarten ist (S. 67 f.). Für die Steuerung der Resorptionsgeschwindigkeit hat neben der Kettenlänge des Kations - die im allgemeinen gegeben ist - die Möglichkeit der Variation des

Anions eine besonder Bedeutung (S. 44 f.). Diese für quartäre Ammoniumverbindungen gültigen Voraussagen sind auch auf andere dissoziierte kationische und anionische Arzneistoffe anwendbar.

Die durchgeführten Untersuchungen weisen darauf hin, daß eine Verbesserung der Resorptionsgeschwindigkeit hydrophiler, dissoziierter Arzneistoffe ebenfalls zu erwarten ist, wenn die Resorption aus einem Milieu hoher Elektrolytkonzentration erfolgt (S. 52 f.). Hierbei erhöht sich durch vermehrte Ionenpaarbildung der Verteilungskoeffizient und damit die Resorptionsgeschwindigkeit. So ist damit zu rechnen, daß die Resorption einer peroral applizierten quartären Ammoniumverbindung bereits auf Grund der hohen Salzkonzentration im Magen-Darmsaft eine Begünstigung erfährt. Aus den Verteilungsversuchen geht klar hervor, daß pharmakologische Untersuchungsbefunde über die Steigerung der Bioverfügbarkeit schlecht resorbierbarer Verbindungen durch Zusatz geeigneter Co-Ionen wie Saccharin-Na, Trichloracetat, Alkylsulfonaten und Gallensäuren (26,27,34,36,49,51,54,72,80,100) sich in einfacher Weise im "Dreiphasenmodell" simulieren lassen (S. 52. f.). Auf die Möglichkeit im Falle der quartären Ammoniumverbindungen das Anion gegen einen der genannten Säurereste auszutauschen wurde bereits hingewiesen (S. 21 f.; 44 f.). In all diesen Fällen werden lipophilere Ionenpaare ausgebildet. Eine damit verbundene Verringerung der Grenzflächenspannung könnte dazu die Durchlässigkeit der Biomembranen beeinflussen (27,51,80) und ebenfalls zur Erhöhung der Resorptionsgeschwindigkeit beitragen.

Wird durch solche Verfahren der Arzneiformung der n-Octanol/Wasser Verteilungskoeffizient zu stark erhöht ($S \gg 1$) ist allerdings der Effekt einer Beschleunigung der Resorptionsgeschwindigkeit in Frage gestellt (63,72,82).

III. Experimenteller Teil und Auswertung

1. Schmelzpunkte und Sättigungskonzentrationen

Die Bestimmung der Schmelzpunkte erfolgt mit der Mikroschmelzpunktsapparatur nach KOFLER (C. Reichert, Wien).

Zur Ermittlung der Sättigungskonzentration werden 5 ml frisch destilliertes Wasser, n-Octanol (E. Merck, Darmstadt; getrocknet durch Molekularsieb 4 Å, Perlform, 2 mm, E. Merck) bzw. wassergesättigtes n-Octanol in einem 10 ml Kölbchen mit einer ausreichenden Menge der jeweiligen Substanz versetzt und 5 Tage geschüttelt ($20 \pm 1^\circ\text{C}$). In der überstehenden Flüssigkeit erfolgt nach Filtration die Konzentrationsbestimmung UV-spektrophotometrisch (λ_{max} in der Wasserphase 251,5 nm, λ_{max} in n-Octanolphase 252,5 nm).

2. Ermittlung der Ionenpaardissoziationskonstanten

2.1 Leitfähigkeitsmessungen

Die Messungen der Leitwerte (L) erfolgen mit dem Konduktoskop Metrohm E 365 B und der Elektrode EA 608 (METROHM AG, Herisau, Schweiz) bei $20 \pm 0,01^\circ\text{C}$. Konzentrationen: $2,0 \times 10^{-4}$; $1,0 \times 10^{-4}$; $8,0 \times 10^{-5}$; $4,0 \times 10^{-5}$; $2,0 \times 10^{-5}$; $1,0 \times 10^{-5}$; $8,0 \times 10^{-6}$ Mol/l. Dabei werden die Eigenleitwerte der einzelnen n-Octanolchargen und ihrer Wassermischungen berücksichtigt. Ihre Mittelwerte sind in Abb. 24 als Funktion des Wassergehaltes dargestellt. Besonders zur Kontrolle der niedrigen Eigenleitwerte in wasserfreiem n-Octanol werden diese durch Extrapolation der Leitwerte zur Konzentration $c = 0$ überprüft.

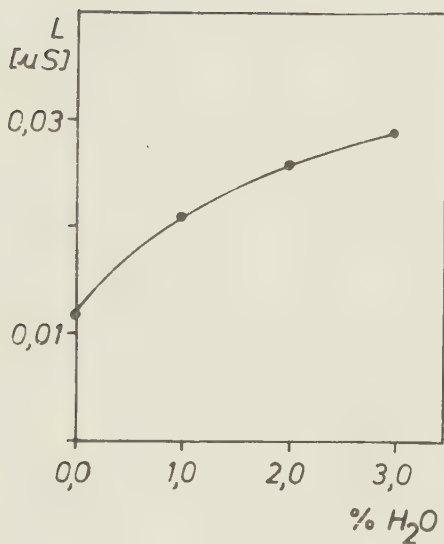


Abb. 24:

Eigenleitwerte von n-Octanol als

Funktion des Wassergehaltes

(Temp. $20 \pm 0,01^\circ\text{C}$)

Aus den gemessenen Leitwerten (L) ergibt sich die spezifische Leitfähigkeit (χ):

$$\chi = L \cdot k \quad (k = \text{Zellkonstante}) \quad (\text{Gl.25})$$

bzw. die molare Äquivalentleitfähigkeit (Λ):

$$\Lambda = \frac{\chi \cdot 1000}{c} \quad (\text{Gl.26})$$

2.1.1 Auswertung unter Berücksichtigung der Ionenaktivitätskoeffizienten

Die Auswertung der Meßergebnisse (L bzw. Λ) zur Bestimmung der Ionenpaardissoziationskonstanten (K_L) erfolgt nach der Methode von R.M.FUOSS (32, 33, 66). Danach wird zunächst die Grenzleitfähigkeit (Λ_0) durch Auftragen der Äquivalentleitfähigkeiten (Λ) gegen die Wurzel aus den entsprechenden Konzentrationen (c) extrapoliert (Abb. 25). Mit deren Hilfe können Dissoziationsgrade (α) und mittlere Ionenaktivitätskoeffizienten (f) über Näherungsverfahren mittels eines Computerprogramms (OLIVETTI-Mikrocomputer P 602) ermittelt werden. Dabei gilt für den Dissoziationsgrad entsprechend der Debye-Hückel-Onsagergleichung für schwache 1,1-Elektrolyte:

$$\alpha = \frac{\Lambda}{\Lambda_0 - B \cdot \sqrt{\alpha \cdot c}} ; \quad \left[B = \frac{8,205 \cdot 10^5}{(\epsilon \cdot T)^{3/2}} \cdot \Lambda_0 + \frac{82,5}{(\epsilon \cdot T)^{1/2}} \right] \quad (\text{Gl. 27})$$

und für die Aktivitäten die vereinfachte Debye-Hückelgleichung:

$$\log f = -A \cdot \sqrt{\alpha \cdot c} ; \quad \left[A = \frac{1,82 \cdot 10^6}{(\epsilon \cdot T)^{3/2}} \right] \quad (\text{Gl. 28})$$

Entsprechend der Grundgleichung (32, 33)

$$f \cdot \sqrt{c} = \frac{\sqrt{1-\alpha}}{\alpha} \cdot \sqrt{K_V} \quad (\text{Gl. 29})$$

erhält man bei der Auftragung von $f \cdot \sqrt{c}$ gegen $\sqrt{1-\alpha}/\alpha$ eine Gerade mit dem Ordinatenschnittpunkt = 0, wenn der extrapolierte

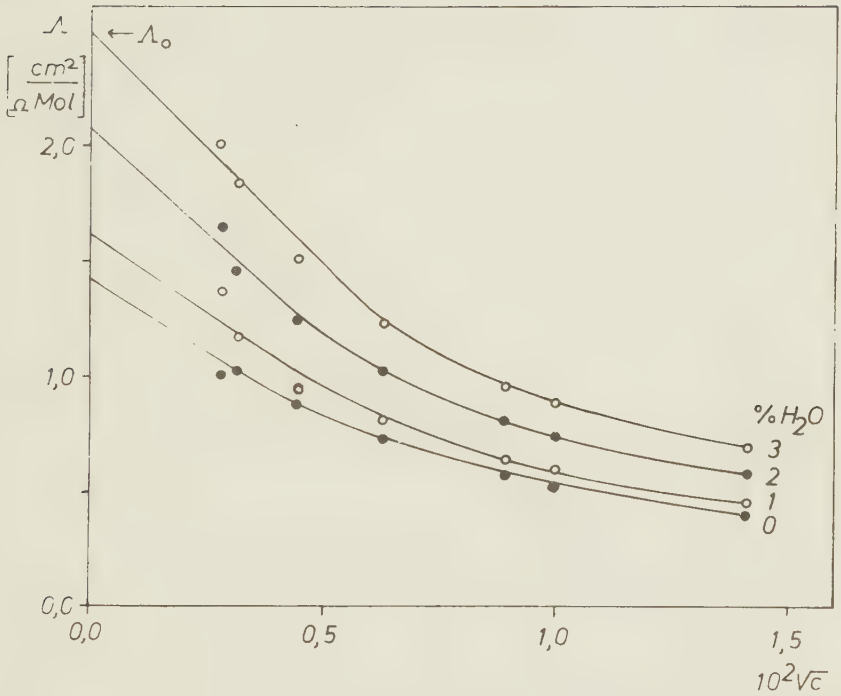


Abb. 25:

Extrapolation der Grenzleitfähigkeit (Λ_0) am Beispiel
Glycopyrroloniumbromid (Temp. $20 \pm 0,01^\circ\text{C}$)

Wert für die Grenzleitfähigkeit exakt ist (Abb. 26). Andernfalls muß dieser variiert werden, bis die Gerade durch den Ursprung geht. Die Steigung der Geraden (Abb. 26) entspricht dabei $\sqrt{K_L}$.

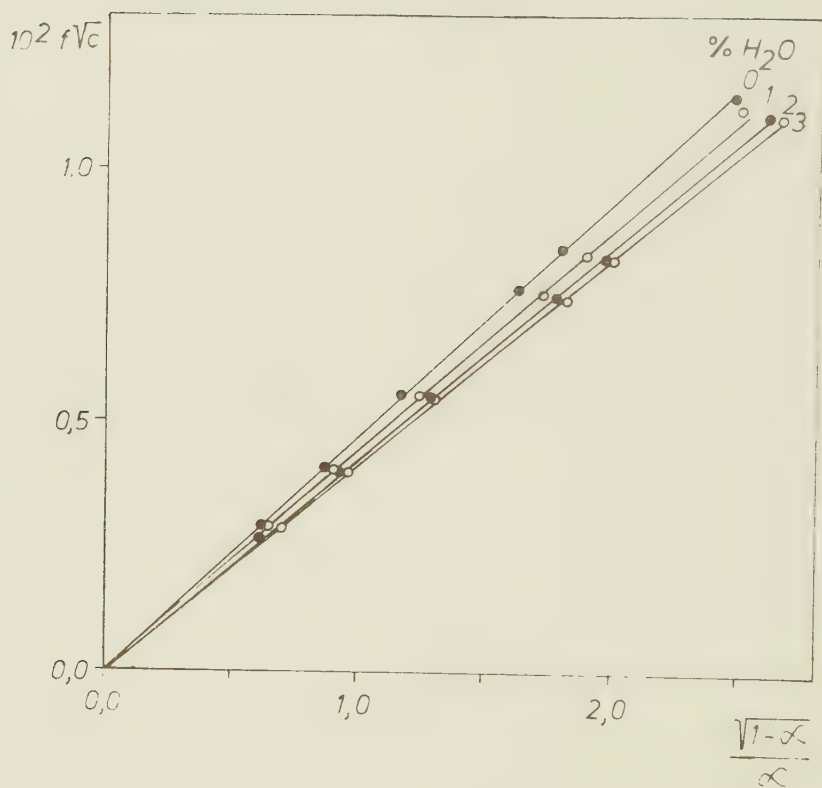


Abb. 26:

Bestimmung der Ioneppaardissoziationskonstanten (K_L)
am Beispiel Glycopyrroniumbromid
(Temp. $20 \pm 0,01^\circ\text{C}$)

2.1.2 Auswertung ohne Berücksichtigung der Ionenaktivitätskoeffizienten

Das OSTWALD'sche Verdünnungsgesetz

$$K_L' = \frac{\Lambda^2 \cdot c}{\Lambda_o' (\Lambda_o' - \Lambda)} \quad (\text{Gl. 30})$$

kann umgeformt werden zu

$$\frac{1}{\Lambda} = \frac{1}{K_L' (\Lambda_o')^2} \cdot c \cdot \Lambda + \frac{1}{\Lambda_o'} \quad (\text{Gl. 31})$$

Bei der Auftragung von $1/\Lambda$ gegen $c \cdot \Lambda$ ergibt sich in guter Näherung eine Gerade mit dem Achsenabschnitt $1/\Lambda_o'$ und der Steigung $\frac{1}{K_L' (\Lambda_o')^2}$ (Abb. 27)(9).

Daraus können sowohl die Grenzleitfähigkeit (Λ_o') als auch die Ionenpaardissoziationskonstante (K_L') bestimmt werden.

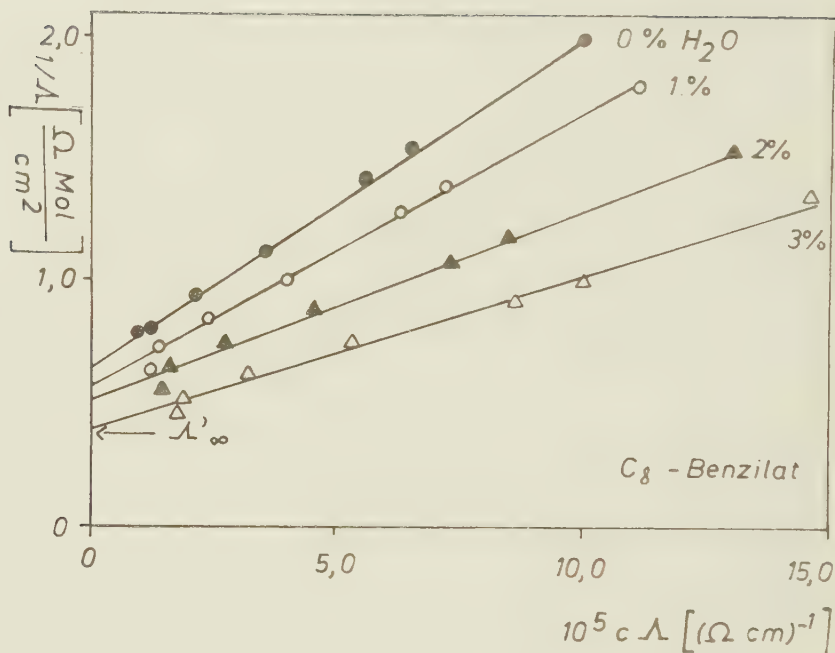


Abb. 27:

Bestimmung der Ionenpaardissoziationskonstanten (K'_L) in n-Octanol/Wassermischungen durch Auftragen der Äquivalentleitfähigkeit (reziproke Werte) des Octylhomologen der Benzilsäurecholinesterbromide in Abhängigkeit vom Produkt aus Konzentration und Äquivalentleitfähigkeit nach (9).
(Temp. $20 \pm 0,01^\circ \text{C}$)

2.2 Verteilungsverfahren

Als wäßrige bzw. organische Phase werden frisch destilliertes Wasser und wassergesättigtes n-Octanol (40:40 ml) eingesetzt.

Verteilungsvorgang:

100 ml Steilbrustflaschen, 12 Std. auf Schüttelmaschine, Temp. $20 \pm 1^\circ\text{C}$.

Konzentration:

$2,0 \times 10^{-3}$ bis $1,0 \times 10^{-2}$ bzw. $2,0 \times 10^{-4}$ bis $1,0 \times 10^{-3}$ Mol/l wäßrige Phase je nach Löslichkeit; je drei Ansätze.

Zur besseren Phasentrennung bleiben die Ansätze 12 Std. stehen, die Octanolphase wird dekaniert und 20 min. bei 3000 U/min. zentrifugiert (Junior Tischzentrifuge, M.Christ, Osterode). Die Gehaltsbestimmung an Arzneistoff in der organischen Phase erfolgt UV-spektrophotometrisch ($\lambda_{\text{max}} = 252,5 \text{ nm}$; PMQ II, C. Zeiss, Oberkochen). Die Gültigkeit des Lambert-Beerschen Gesetzes ist vorher in wassergesättigtem n-Octanol bestätigt. Die Konzentration der wäßrigen Phase errechnet sich als Differenz zur Ausgangskonzentration.

2.2.1 Auswertung unter Berücksichtigung der Ionenaktivitätskoeffizienten

Nach Shedlovsky und Uhlig (66, 93) gilt für die Dissoziationskonstante (K_V):

$$K_V = \frac{s_o^2 \cdot c_{\text{org}}^2 \cdot f_{\text{org}}^2}{c_w \cdot (1 - \alpha)} \quad (\text{Gl. 32})$$

Dabei ist S_0 die Ionenverteilungskonstante (Gl. 3; S. 15); der experimentelle Verteilungskoeffizient $\{S\}$ ist durch Gl. 1 (S. 14) definiert. Aus den Gl. 1, 3 und 32 folgt:

$$S \cdot (1 - \alpha) = \frac{S_0^2}{K_V} \cdot c_w \cdot f_w^2 \quad (\text{Gl. 33})$$

Die Ionenaktivitäten in der organischen Phase und der Dissoziationsgrad (α) müssen wieder über Näherungsverfahren bestimmt werden. S_0 wird durch Auftragung von S gegen $c_w \cdot f_w^2$ für hohe Verdünnung extrapoliert (Abb. 28) (Tab. 20 und 21). Resultiert bei der Auftragung von $S(1 - \alpha)$ gegen $c_w \cdot f_w^2$ entsprechend Gl. 33 eine Gerade, die durch den Ursprung läuft, war der extrapolierte S_0 -Wert korrekt und die Steigung der Geraden entspricht S_0^2/K_V womit die Ionenpaardissoziationskonstante (K_V) bestimmbar ist (Abb. 29).

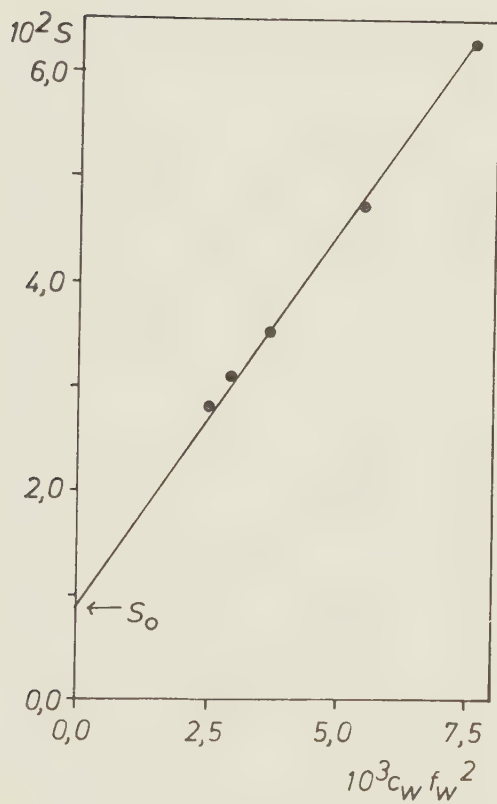


Abb. 28:

Extrapolation der Ionenverteilungskonstante (S_0) am Beispiel Glycopyrroniumbromid. (Temp. $20 \pm 1^\circ\text{C}$)

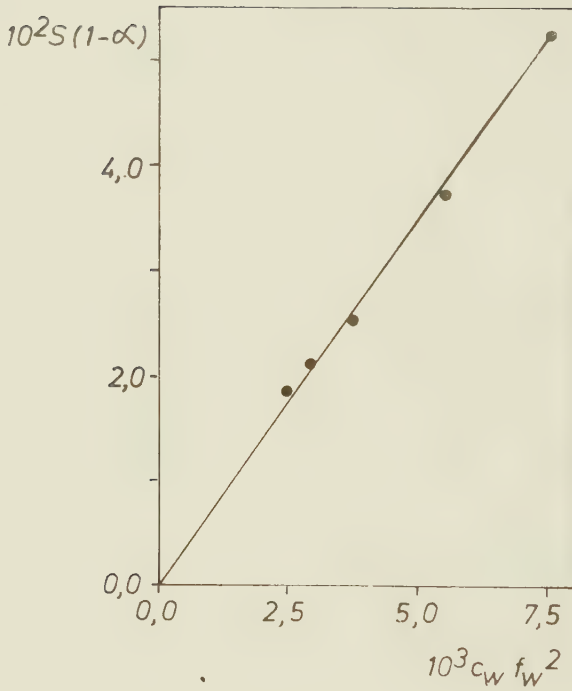


Abb. 29:

Bestimmung der Ionenpaardissoziationskonstanten (K_V) am Beispiel Glycopyrroniumbromid (Temp. $20 \pm 1^\circ\text{C}$)

2.2.2 Auswertung ohne Berücksichtigung der Ionenaktivitätskoeffizienten

Zwischen den experimentellen Extraktionskoeffizienten (E^X) (Gl. 2) und der Ionenpaardissoziationskonstante (K_V') besteht in Abwesenheit von Fremdelektrolyten nach Schill (39, 66, 74, 88, 89) folgender Zusammenhang:

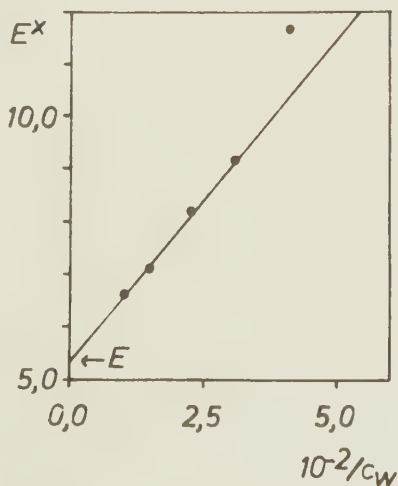
$$E^X = E + \frac{(K_V' \cdot E)^{1/2}}{c_W} \quad (\text{Gl. 34})$$

E ist die Ionenpaarverteilungskonstante (Gl. 4; S. 15)

Trägt man entsprechend Gl. 34 die experimentell ermittelten Verteilungskonstanten (E^X) gegen den reziproken Wert der entsprechenden Salzkonzentrationen in Wasser (c_W) auf, so ergibt sich eine Gerade mit dem Ordinatenabschnitt E und der Steigung $(K_V' \cdot E)^{1/2}$ (Abb. 30) (Tab. 20, 21), woraus die Ionenpaardissoziationskonstante (K_V') berechnet werden kann.

Abb. 30:

Bestimmung der Ionenpaardissoziationskonstanten (K_V') am Beispiel
Glycopyrroniumbromid
(Temp. $20 \pm 1,0^\circ\text{C}$)



Die extrapolierten Ionenverteilungskonstanten (S_o) und Ionenpaarverteilungskonstanten (E) der Cholinesterderivate und der homologen Benzilsäurecholinesterbromide sind in Tab. 20 und 21 dargestellt. Für die Methyl- und Äthylhomologen der Benzilsäurecholinesterbromide erfolgt eine Abschätzung von (S_o) und (E) aus einer Mehrzahl von Messungen, da die sehr hydrophilen Substanzen nach dem Verteilen nur eine sehr niedrige, schlecht meßbare Konzentration in der organischen Phase ergeben.

Tab. 20:

Ionenverteilungskonstanten (S_o) und Ionenpaarverteilungskonstanten (E) der Cholinesterbromide

(n-Octanol/Wasser 1 : 1; Temp. 20 $\pm$ 1,0°C)

Kon- stanten	Cholinesterbromide			
	Oxyphenonium Br	Glycopyrronium Br	Benzilonium Br	Clidinium Br
$S_o \cdot 10^3$	15,0	8,5	7,5	8,8
E	19,7	5,4	3,15	3,7

Taf. 21:

Ionenverteilungskonstanten (S_o) und Ionenpaarverteilungskonstanten (E) homologer N-(2-Benziloyloxyäthyl)-N, N-dimethyl-N-alkylammoniumbromide. (n-Octanol/Wasser 1:1; $20 \pm 1^\circ\text{C}$)

Kon- stanten	Alkylkette					
	CH_3^-	C_2H_5^-	C_4H_9^-	$\text{C}_6\text{H}_{13}^-$	$\text{C}_8\text{H}_{17}^-$	$\text{C}_{10}\text{H}_{21}^-$
S_o	$2,5 \cdot 10^{-3}$	$5,0 \cdot 10^{-3}$	$1,55 \cdot 10^{-2}$	$5,1 \cdot 10^{-2}$	$2,3 \cdot 10^{-1}$	$8,0 \cdot 10^{-1}$
E	0,80	1,4	$1,4 \cdot 10^1$	$1,52 \cdot 10^2$	$3,34 \cdot 10^3$	$3,7 \cdot 10^4$

3. Verteilung im "Dreiphasenmodell"

3.1 Allgemeine Versuchsanordnung

Das Dreiphasenmodell nach Schulmann (85)(Abb. 31) besteht aus einem Glasbehälter mit den Innenmaßen $20,5 \times 10 \times 9,0$ cm. Die ca. 8 mm starken Glasplatten sind mit Silikonkautschuk (WACKER-CHEMIE München) verklebt. Durch Einfügen einer weiteren Glasplatte mit den Maßen $10,0 \times 6,0$ cm werden zwei gleich große Abteile geschaffen, so daß nach Füllung mit je 500 ml Wasser die Trennwand ca. 1 cm über den Flüssigkeitsspiegeln steht. Die Berührungsfläche zwischen einer ruhenden wäßrigen und der darüber befindlichen organischen Phase beträgt 98 cm^2 . In jedem Abteil befindet sich ein Glasrührer, an dessen Ende im Abstand von 2,5 cm zwei gekreuzt aufeinander senkrecht stehende Flügel

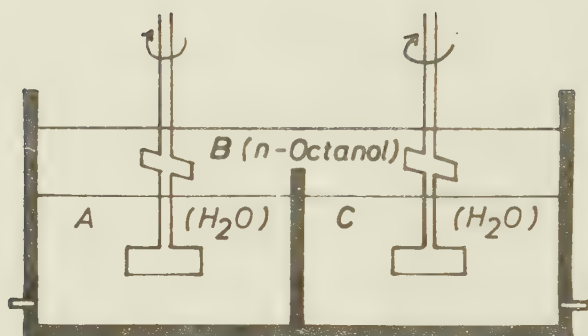


Abb. 31:

Schematische Darstellung des modifizierten
"Dreiphasenmodells" nach Schulmann

angebracht sind (Größe: Oberer Flügel 6,0 x 1,0 cm; Unterer Flügel 6,0 x 2,0 cm). Sie werden so in die Rührmotoren (Typ RZR, HEIDOLPH, Kelheim) eingespannt, daß die unteren Flügel in der Mitte der wäßrigen, die oberen in der Mitte der organischen Phase für Durchmischung sorgen (Abb. 31). In der Mitte der Schmalseiten des Behälters befinden sich im Abstand von 3 cm jeweils zwei Bohrungen mit einem Durchmesser von 4 mm. Sie sind 2 cm über dem unteren Rand angebracht. Mit Hilfe einer Umwälzpumpe (Favorit 5000, DEUSTER, München; Leistung ca. 15 ml/min) erfolgt im wäßrigen Kompartiment A und C in Abhängigkeit von der Zeit Messung der Konzentration in Durchflußküvetten (1 cm Schichtdicke) spektralphotometrisch bei 251,5 nm (Spektralphotometer PMQ 3, C. ZEISS, Oberkochen). Mit Hilfe eines Potentiometerschreibers (Servogor S, WEINAWATT, Nürnberg) erfolgt Aufzeichnung der Extinktionen im Kompartiment A und C

zu gewählten Zeiten. Aus der Summe der Konzentrationen in den beiden wäßrigen Kompartimenten und der Ausgangskonzentration in Kompartiment A kann die Arzneistoffkonzentration in Kompartiment B errechnet werden⁺.

Zu Versuchsbeginn wird das linke Abteil des Glasbehälters mit 500 ml der wäßrigen Arzneistofflösung (Kompartiment A), das rechte Abteil mit 500 ml Wasser (Kompartiment C) beschickt.⁺⁺ Bei laufender Umwälzpumpe und stehenden Rührern überschichtet man vom Kompartiment C her mit 500 ml n-Octanol (wassergesättigt, 20°C). Nach dem Einschalten der Rührer erfolgt die erste Messung. Bei stark lipophilen Arzneistoffen kann schon während der Überschichtung ein Übertritt in die organische Phase erfolgen. In solchen Fällen ergibt sich die Anfangszeit ($t=0$) durch Extrapolation mit Hilfe der bekannten Extinktion der Ausgangskonzentration. Allerdings weicht der extrapolierte Wert im allgemeinen von dem der ersten Messung kaum ab. Die Temperierung des "Dreiphasenmodells" während der Dauer des Versuches erfolgt durch ein Temperierbad (35 x 27 x 18 cm) (Einhängethermostat: Typ T4, HEIDOLPH, Kelheim; Genauigkeit $\pm 0,5^\circ\text{C}$). Die Gegenkühlung wird mit einer an die Wasserleitung angeschlossenen Kühlschlange aus Kupfer vorgenommen.

+ Die Überprüfung dieser Methode durch Messung der Konzentration im Kompartiment B erfolgt bei den Versuchen mit dem Octylhomo-
logen der Benzilsäurecholinesterbromide. Es ergibt sich völlige
Übereinstimmung zwischen den errechneten und den experimentellen
Werten.

++ Auf Grund der geringen Löslichkeit von ca. 0,06% Octanol in
Wasser (60) wird auf eine Sättigung der wäßrigen Phasen mit
n-Octanol verzichtet.

3.2. Versuchsdurchführung

Im allgemeinen erfolgt die Verteilung der quartären Ammoniumverbindungen im "Dreiphasenmodell" bei einer Ausgangskonzentration in Kompartiment A $c_{A0} = 2,0 \times 10^{-3}$ Mol/l, einer Temperatur von $20 \pm 0,5^\circ\text{C}$ und einer Rührgeschwindigkeit von 60 U/min.

Zur Untersuchung der Abhängigkeit der Übertrittsgeschwindigkeitskonstanten von der Rührgeschwindigkeit werden die Hexyl-, Octyl- und Decylhomologen der Benzilsäurecholinesterbromide bei 30, 40, 50, 60, 70, und 80 U/min verteilt; für die Untersuchung der Konzentrationsabhängigkeit der Übertrittsgeschwindigkeitskonstanten der gleichen Homologen gilt:

Anfangskonzentration des Kompartiments A: $c_{A0} = 1,0 \times 10^{-3}$, $2,0 \times 10^{-3}$, $4,0 \times 10^{-3}$ bzw. $5,0 \times 10^{-4}$, $1,0 \times 10^{-3}$, $2,0 \times 10^{-3}$, $4,0 \times 10^{-3}$ bzw. $1,0 \times 10^{-3}$, $2,0 \times 10^{-3}$ und $4,0 \times 10^{-3}$ Mol/l.

Die Messungen erfolgen ebenfalls in 1 cm Küvetten, wobei die Empfindlichkeit des Spektralphotometers entsprechend eingestellt wird.

Die Versuche bei $20, 25, 30, 35 \pm 0,5^\circ\text{C}$ werden bei einer Rührgeschwindigkeit von 60 U/min und der Ausgangskonzentration des wäßrigen Kompartiments A $c_{A0} = 2,0 \times 10^{-3}$ Mol/l durchgeführt.

Der Zusatz der Salze erfolgt äquimolar zu Kompartiment A bei einer Arzneistoffkonzentration von $c_{A0} = 2,0 \times 10^{-3}$ Mol/l. Um die gleichen osmotischen Verhältnisse wie bei der Verteilung ohne Salzzusatz zu erreichen, wird als Kompartiment C eine wäßrige $2,0 \times 10^{-3}$ M NaBr-Lösung verwendet. Die verwendeten Salze sind: NaBr reinst DAB₇ und Na-Butansulfonat (E. MERCK, Darmstadt).

Die Herstellung der als Zusatz verwendeten wäßrigen Lösung von Na-Trichloracetat (10^{-1} Mol/l) erfolgt aus Trichloressigsäure p.A. (E.MERCK, Daimstadt) und NaOH durch potentiometrische Neutralisation.

pH der Arzneistofflösungen in Kompartiment A: 5,4 - 6,8; unter diesen Bedingungen ist die Stabilität der Ester gewährleistet (38).

3.3 Auswertung der Meßergebnisse

Betrachtet man den Konzentrationsausgleich innerhalb der einzelnen Kompartimente nur während der Zeit, in der die Konzentration in Kompartiment A um ca. 10% abnimmt, so ist ein Rücktransport von Arzneistoff aus Kompartiment A in Kompartiment B zu vernachlässigen. In erster Näherung kann die Verteilung in diesem Zeitraum als eine Reaktion erster Ordnung betrachtet werden (Gl.35):

$$-\frac{dc_A}{dt} = k'_{AB} \cdot c_A \quad (\text{Gl. 35})$$

d.h. die differentielle Abnahme der Konzentration des Arzneistoffes in Kompartiment A, $(-dc_A/dt)$, erfolgt proportional der Konzentration (c_A) zur Zeit (t). Der Proportionalitätsfaktor ist die Übertrittsgeschwindigkeitskonstante $(k'_{AB})^+$ mit der Einheit $[\text{Std.}^{-1}]$, welche angibt, welcher Anteil der Konzentration in Kompartiment A in der Zeiteinheit in Kompartiment B übergeht. Durch Integration von Gl. 35 folgt:

+ Im Folgenden sollen die in erster Näherung bestimmten Übertrittsgeschwindigkeitskonstanten mit k' , die mit dem Analogrechner bestimmten mit k bezeichnet werden.

$$\ln c_A = \ln c_{A0} - k'_{AB} \cdot t \quad (G1.36)$$

$$\text{bzw.} \quad \log c_A = \log c_{A0} - (k'_{AB}/2,303) \cdot t \quad (G1.37)$$

Eine Auftragung von $\log c_A$ gegen t , liefert danach eine Gerade mit dem Achsenabschnitt $\log c_{A0}$ und der Neigung $k'_{AB}/2,303$ (Abb.32).

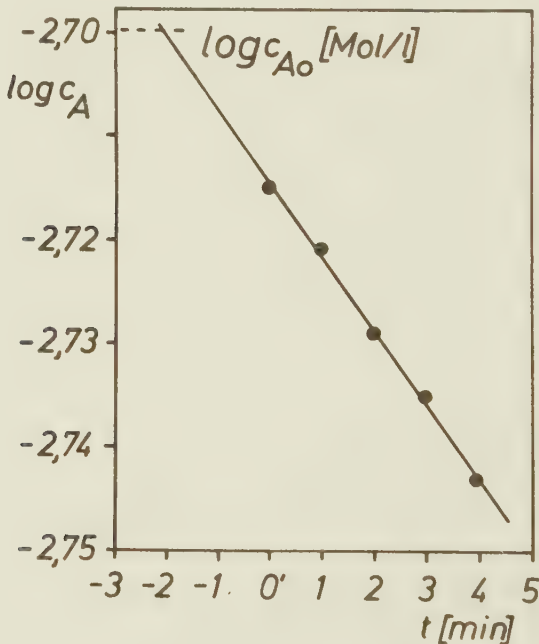


Abb. 32:

Bestimmung der Übertrittsgeschwindigkeitskonstanten (k'_{AB}) des Octylhomologen der Benzilsäurecholinesterbromide in erster Näherung (Temp. $20 \pm 0,5^\circ\text{C}$; $c_{A0} = 2,0 \times 10^{-3}$ Mol/l; RG = 60 U/min; Kompartiment A u. C: Wasser; B: n-Octanol)

Aus den nach Gl. 38 für den experimentellen Verteilungskoeffizienten (S) bestehenden Beziehungen kann bei bekannten Werten für S und k'_{AB} die Konstante für die Rückreaktion (k'_{BA}) bestimmt werden :

$$S = \frac{c_{org}}{c_w} = \frac{k'_{AB}}{k'_{BA}} = \frac{k_{AB}}{k_{BA}} \quad (Gl. 38)$$

Dabei bedeuten c_{org} bzw. c_w die Gesamtkonzentration des Salzes in der organischen bzw. wäßrigen Phase.

Auf Grund des symmetrischen Aufbaus des "Dreiphasenmodells" und der Gleichheit der Berührungsflächen zwischen organischer und wäßriger Phase gilt:

$$k'_{AB} = k'_{CB} \quad \text{bzw.} \quad k_{AB} = k_{CB} \quad (Gl. 39)$$

$$k'_{BA} = k'_{EC} \quad \text{bzw.} \quad k_{BA} = k_{BC} \quad (Gl. 40)$$

Die in erster Näherung bestimmten Übertrittsgeschwindigkeitskonstanten (k') sind jedoch ungenau. Ein Vergleich der Tab. 15 u. 21 zeigt, daß die k'_{AB} - und k'_{BA} -Werte für die Butyl- bis Heptylderivate der Benzilsäurecholinesterbromide kleiner, für die Octyl- bis Undecylderivate größer sind als die entsprechenden k_{AB} - und k_{BA} -Werte. Die k' -Werte dienen als Anhaltspunkt für die Auswertung der Meßergebnisse am Analogrechner (Typ: EAI, Miniac).

Dem in Gl. 13 dargestellten Schema kann ohne Berücksichtigung der Ionenpaarbildung in der organischen Phase folgendes Differentialgleichungsschema zugrunde gelegt werden:

Tab. 21:

Übertrittsgeschwindigkeitskonstanten (k') [Std.⁻¹]
 der homologen Benzilsäurecholinesterbromide
 (Temp. $20 \pm 0,5^\circ\text{C}$; $c_{A0} = 2,0 \times 10^{-3}$ Mol/l ;
 RG = 60 U/min; R = Alkylkette)

R	k'_{AB}	k'_{BA}
C_4H_9-	0,0086	0,358
$C_5H_{11}-$	0,029	0,242
$C_6H_{13}-$	0,115	0,400
$C_7H_{15}-$	0,335	0,500
$C_8H_{17}^{+}-$	0,763	0,483
$C_9H_{19}-$	1,390	0,376
$C_{10}H_{21}-$	2,040	0,309
$C_{11}H_{23}-$	2,060	0,103

+ Mittelwert aus drei Versuchen

$$\frac{dc_A}{dt} = -k_{AB} \cdot c_A + k_{BA} \cdot c_B \quad (\text{Gl. 41})$$

$$-\frac{dc_B}{dt} = -k_{AB} \cdot c_A + k_{BA} \cdot c_B - k_{CB} \cdot c_C + k_{BC} \cdot c_B \quad (\text{Gl. 42})$$

bzw. nach Gl. 39 und 40

$$-\frac{dc_B}{dt} = -k_{AB} \cdot c_A + k_{BA} \cdot c_B - k_{AB} \cdot c_C + k_{BA} \cdot c_B \quad (\text{Gl. 43})$$

und

$$\frac{dc_C}{dt} = -k_{CB} \cdot c_C + k_{BC} \cdot c_B \quad (\text{Gl. 44})$$

bzw. nach Gl. 39 u. 40

$$\frac{dc_C}{dt} = -k_{AB} \cdot c_C + k_{BA} \cdot c_B \quad (\text{Gl. 45})$$

Entsprechend dem Differentialgleichungssystem in Gl. 41 - 45 findet die in Abb. 33 entworfene Schaltung am Analogrechner zur Auswertung der Konzentrationsverläufe Anwendung. Bei Homologen, deren experimenteller Verteilungskoeffizient (S) kleiner als 1 ist, kann die Empfindlichkeit der Potentiometer (k_{BA} und k_{BC}) gesteigert werden durch Leitung der Spannungen in die Eingänge mit 10 - facher Verstärkung der entsprechenden Integratoren A, B, C. Dabei wird das Potentiometer (0,2) aus der Schaltung eliminiert und dadurch am Potentiometer (k_{BA}) bzw. (k_{BC}) der 10 - te Teil des eigentlichen Wertes abgelesen.

In Abb. 34 sind die Meßergebnisse bei der Verteilung des Octylhomologen der Benzilsäurecholinesterbromide im "Dreiphasenmodell" und die mit dem Analogrechner "gefitteten" Kurven dargestellt. Gelegentlich liegen diese für das Kompartiment B etwas oberhalb, für das Kompartiment C etwas unterhalb der Kurve der experimentellen Werte.

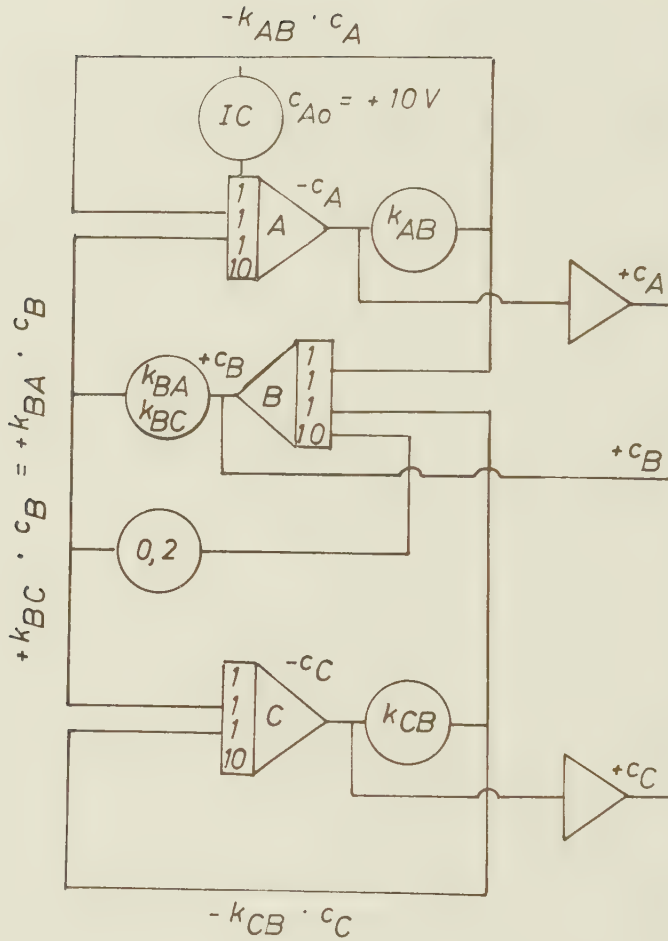


Abb. 33:

Analogrechnerschaltung zur Auswertung der Konzentrationsverläufe bei der Verteilung im "Dreiphasenmodell"

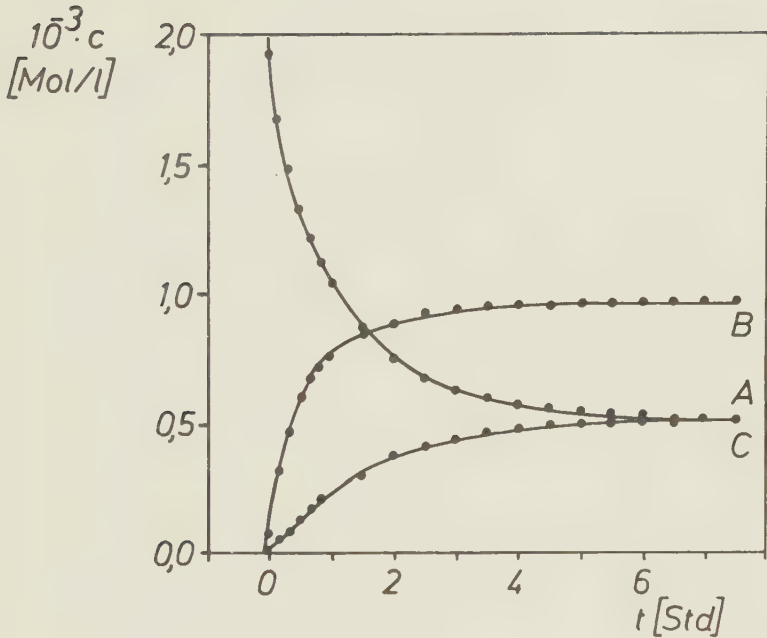


Abb. 34:

Konzentrationsverläufe in den Kompartimenten A, B und C bei der Verteilung des Octylhomologen der homologen Benzilsäurecholinesterbromide im "Drei-phasenmodell" (Punkte: experimentelle Werte; Kurven: mit dem Analogrechner "gefittet"; Temp. $20 \pm 0,5^\circ\text{C}$; $c_{A0} = 2,0 \times 10^{-3} \text{ Mol/l}$; RG: 60 U/min; Kompartiment A u. C: Wasser; Kompartiment B: n-Octanol)

Unter der Annahme, daß für eine hydrophile Verbindung ($S \ll 1$) die Diffusion durch die organische, dagegen für eine stark lipophile Verbindung ($S \gg 1$) die Diffusion durch die wäßrige, adhärierende Schicht geschwindigkeitsbestimmend ist, lassen sich die Konzentrationsverläufe für den Stofftransport von der wäßrigen in die organische Phase durch Abb. 35a und b beschreiben[†]. Für die Verteilung einer hydrophilen Verbindung folgt demnach aus dem 1. Fick'schen Gesetz (Gl. 16):

$$-\frac{dc_w}{dt} = \frac{D_{\text{Morg}} \cdot F}{V_w} \cdot \frac{dc_{\text{Morg}}}{dx_{\text{Morg}}} \quad (\text{Gl. 46})$$

Dabei sind D_{Morg} der Diffusionskoeffizient der Verbindung und $dc_{\text{Morg}}/dx_{\text{Morg}}$ der Konzentrationsgradient in der organischen adhärierenden Schicht (Morg). Die Konzentration der Verbindung in der wäßrigen adhärierenden Schicht kann wegen der darin verhältnismäßig schnell ablaufenden Diffusion über die Dicke (x) der Schicht (M_w) als konstant angesehen und der Konzentration (c_w) in der wäßrigen Phase gleichgesetzt werden (Abb. 35a). In Gl. 46

+ Da sich auf Grund der Gleichheit der adhärierenden Schichten zwischen dem wäßrigen Kompartiment A und dem organischen Kompartiment B bzw. dem wäßrigen Kompartiment C und dem organischen Kompartiment B für die Verteilung der Substanz von Kompartiment C aus die gleichen Übertrittsgeschwindigkeitskonstanten ergeben (entsprechend Gl. 39 u. 40) wie bei der Verteilung aus dem Kompartiment A, wird nur der Konzentrationsverlauf in der Membran zwischen wäßriger und organischer Phase beschrieben.

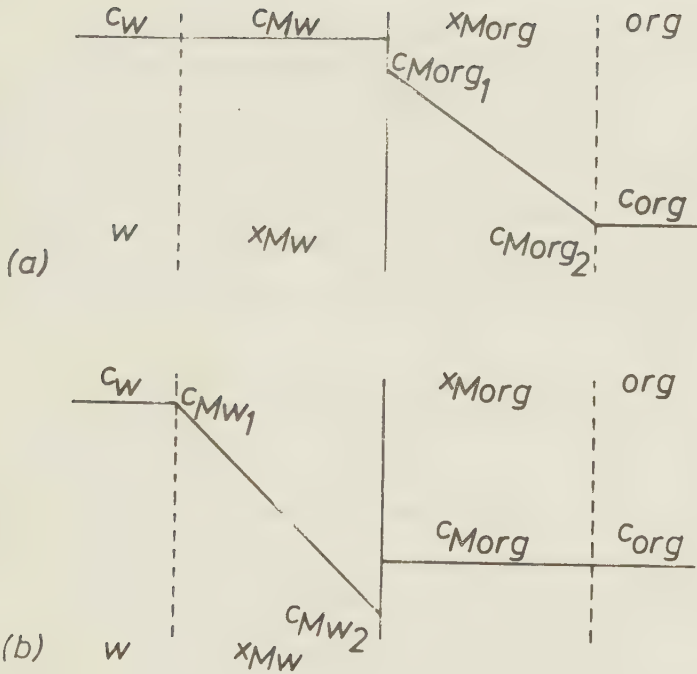


Abb. 35:

Konzentrationsverlauf in den adhärierenden Schichten beim Übergang einer hydrophilen (a) bzw. lipophilen Verbindung (b) aus der wässrigen in die organische Phase

(c_w bzw. c_{org} : Konzentration in der wässrigen (w) bzw. organischen (org) Phase

x_{Mw} bzw. x_{Morg} : Dicke der wässrigen bzw. organischen adhärierenden Schicht

c_{Mw} bzw. c_{Morg} : Konzentration in der wässrigen bzw. organischen adhärierenden Schicht)

läßt sich bei jedem beliebigen Konzentrationsunterschied zwischen wäßriger und organischer Phase die Forderung des stationären Zustandes einführen (35,83). Unter der Annahme eines konstanten Konzentrationsgradienten $dc_{\text{Morg}}/dx_{\text{Morg}}$ innerhalb der organischen adhärierenden Schicht muß dieser gleich der Gesamtdifferenz der Konzentration innerhalb der organischen adhärierenden Schicht (Δc_{Morg}) bezogen auf die Dicke (x_{Morg}) sein. Damit folgt aus Gl. 46:

$$-\frac{dc_w}{dt} = \frac{D_{\text{Morg}} \cdot F}{V_w \cdot x_{\text{Morg}}} \cdot \Delta c_{\text{Morg}} \quad (\text{Gl. 47})$$

Δc_{Morg} errechnet sich als Differenz aus der Konzentration in der organischen adhärierenden Schicht an der Grenzfläche zur wäßrigen adhärierenden Schicht (c_{Morg_1}) und an der Grenze zur gerührten organischen Phase (c_{Morg_2}) (Abb. 35a) entsprechend Gl.48:

$$\Delta c_{\text{Morg}} = c_{\text{Morg}_1} - c_{\text{Morg}_2} \quad (\text{Gl. 48})$$

Da aber sofortiger Konzentrationsausgleich zwischen den Berührungsflächen der organischen adhärierenden Schicht und der organischen Phase besteht gilt:

$$c_{\text{Morg}_2} = c_{\text{org}} \quad (\text{Gl. 49})$$

Betrachtet man den Substanzübertritt von der wäßrigen in die organische Phase nur solange, wie die Konzentration in der wäßrigen Phase um ca. 10% abnimmt, so ist die Konzentration in der organischen Phase zu vernachlässigen. Somit folgt aus Gl. 47 - 49:

$$-\frac{dc_w}{dt} = \frac{D_{\text{Morg}} \cdot F}{V_w \cdot x_{\text{Morg}}} \cdot c_{\text{Morg}_1} \quad (\text{Gl. 50})$$

Die Konzentration in der organischen adhärierenden Schicht an der Berührungsfläche zur wäßrigen adhärierenden Schicht (c_{Morg_1}) errechnet sich dabei aus der Konzentration in der wäßrigen Phase (c_w) und dem experimentellen Verteilungskoeffizienten (S) entsprechend Gl. 51:

$$c_{\text{Morg}_1} = c_w \cdot S \quad (\text{Gl. 51})$$

Aus Gl. 50 und 51 folgt:

$$-\frac{dc_w}{dt} = \frac{D_{\text{Morg}} \cdot F \cdot S}{V_w \cdot x_{\text{Morg}}} \cdot c_w \quad (\text{Gl. 52})$$

D_{org} , F , V_w und x_{Morg} bleiben während der Verteilung einer Verbindung konstant und können zur Geschwindigkeitskonstanten (k_{Morg}) der Diffusion in der organischen adhärierenden Schicht zusammengefaßt werden. Somit folgt aus Gl. 52:

$$-\frac{dc_w}{dt} = k_{\text{Morg}} \cdot S \cdot c_w \quad (\text{Gl. 53})$$

Dabei ist für hydrophile Verbindungen das Produkt ($k_{\text{Morg}} \cdot S$) gleich der experimentellen Übertrittsgeschwindigkeitskonstanten (k_{AB}).

Für stark lipophile Verbindungen ergibt sich dagegen ein anderes Bild. In der wäßrigen adhärierenden Schicht besteht ein Konzentrationsgefälle, während die Konzentration in der organischen adhärierenden Schicht (c_{Morg}) über die Schichtdicke (x_{Morg}) konstant

ist und der Konzentration (c_{org}) in der organischen Phase entspricht (Abb. 36b). Nach Gl. 16 gilt für diesen Fall:

$$- \frac{dc_w}{dt} = \frac{D_{Mw} \cdot F}{V_w} \cdot \frac{dc_{Mw}}{dx_{Mw}} \quad (Gl. 54)$$

In Gl. 54 sind D_{Mw} der Diffusionskoeffizient eines Homologen und dc_{Mw}/dx_{Mw} der Konzentrationsgradient in der wäßrigen adhärrierenden Schicht. Unter Einführung des stationären Zustandes gilt:

$$\Delta c_{Mw} = c_{Mw_1} - c_{Mw_2} \quad (Gl. 55)$$

Dabei bedeuten Δc_{Mw} die Gesamtdifferenz der Konzentration in der wäßrigen adhärrierenden Schicht und c_{Mw_1} bzw. c_{Mw_2} die entsprechenden Konzentrationen an der Berührungsfläche mit der gerührten wäßrigen Phase bzw. an der Berührungsfläche mit der organischen adhärrierenden Schicht (Abb. 35b). Da an der Berührungsfläche zwischen wäßriger adhärrierender Schicht und gerührter wäßriger Phase sofortiger Konzentrationsausgleich besteht gilt:

$$c_{Mw_1} = c_w \quad (Gl. 56)$$

Zu Beginn des Substanzübertrittes ist $c_{Mw_2} = 0$, da c_{Morg} bzw. $c_{org} = 0$. Somit folgt aus Gl. 54 - 56 für den Phasenübertritt von weniger als 10% der Ausgangskonzentration:

$$- \frac{dc_w}{dt} = \frac{D_{Mw} \cdot F}{V_w \cdot x_{Mw}} \cdot c_w \quad (Gl. 57)$$

Der Quotient $D_{Mw} \cdot F/V_w \cdot x_{Mw}$ kann zur Geschwindigkeitskonstanten (k_{Mw}) für die Diffusion durch die wäßrige adhärierende Schicht zusammengefaßt werden:

$$- \frac{dc_w}{dt} = k_{Mw} \cdot c_{Mw} \quad (Gl. 58)$$

Die Phasenübertrittsgeschwindigkeitskonstante (k_{AB}) einer lipophilen Verbindung ist somit gleich der Diffusionsgeschwindigkeitskonstanten (k_{Mw}).

Betrachtet man den umgekehrten Vorgang des Konzentrationsausgleichs von der organischen Phase her, so gelten entsprechende Ableitungen. Da jedoch für hydrophile Verbindungen gilt:

$$k_{AB} = k_{Morg} \cdot S \quad (Gl. 59)$$

und für lipophile

$$k_{AB} = k_{Mw} \quad (Gl. 60)$$

folgt vereinfachend zusammen mit Gl. 38 für die experimentellen Übertrittsgeschwindigkeitskonstanten (k_{BA}) der Rückreation im Falle hydrophiler Verbindungen:

$$k_{BA} = k_{Morg} \quad (Gl. 61)$$

und für eine lipophile Verbindung:

$$k_{BA} = k_{Mw}/S \quad (Gl. 62)$$

Ähnliche Mechanismen für die Verteilung von Arzneistoffen durch Lipidmembranen (z.B. Dimethylpolysiloxan- und mit Polymeren getränkte Fiberglasmembranen) wurden entwickelt und konnten experimentell bestätigt werden (29, 60, 97, 107).

4. Bestimmung relativer Diffusionswerte

100 ml einer wäßrigen, äquimolaren Lösung des Propylhomologen der Benzilsäurecholinesterbromide und Na-Trichloracetat (10^{-2} Mol/l) werden mit 100 ml wassergesättigtem n-Octanol in einem Scheidetrichter überschichtet und 24 Std. bei Zimmertemperatur ausgeschüttelt. In der abgetrennten organischen Schicht, die neben Trichloracetat noch wenig Bromid enthält, wird die Konzentration an quartärer Verbindung spektralphotometrisch ($\lambda = 252,5$ nm) zu $4,5 \times 10^{-3}$ Mol/l bestimmt (Spektralphotometer PMQ 2, C.ZEISS, Oberkochen). Als Vergleich wird eine äquimolare Lösung des reinen Propylhomologen in wassergesättigtem n-Octanol hergestellt.

25 ml (= 38,53 mg des Arzneistoffkations) der jeweiligen Lösungen werden in je eine in (13) beschriebenen Diffusionsapparatur nach Mörch eingebracht und mit 10 ml wassergesättigtem n-Octanol überschichtet. Nach 48 Std. wird in der darüberstehenden Flüssigkeitsschicht die Konzentration an diffundiertem Arzneistoff bestimmt. Im Falle des reinen Propylhomologen ist sie $6,3 \times 10^{-5}$ m; bei Zusatz von Na-Trichloracetat $1,3 \times 10^{-4}$ m. Dies entspricht einer diffundierten Menge an Arzneistoffkation von

0,216 mg bzw. 0,445 mg⁺

Der relative Diffusionswert des Propylhomologen errechnet sich als Quotient aus der gesamt diffundierten Menge und der vorgelegten Substanz. Für die Diffusion des Bromids beträgt er $5,6 \times 10^{-3}$, für das Trichloracetat $1,15 \times 10^{-2}$ jeweils berechnet auf das Kation.

5. Herstellung der Benzilonium-n-Alkylsulfonate

Zur Herstellung der Benziloniumderivate werden folgende Na-n-Alkylsulfonate verwendet: Na-n-Hexansulfonat (EASTMAN-KODAK, Rochester USA), Na-n-Octan- und n-Decansulfonat (SCHUCHARDT, München) und Na-n-Dodecansulfonat (E.MERCK, Darmstadt).

$5,0 \times 10^{-3}$ Mol Benziloniumbromid werden zusammen mit der gleichen Menge des entsprechenden Na-n-Alkylsulfonates in 50 ml Wasser gelöst und in einem Scheidetrichter mit 150 ml Chloroform (E.MERCK, Darmstadt) 24 Std. geschüttelt. Nach Entmischung wird die Chloroformphase abgetrennt und im Rotationsverdampfer und anschließend im Vakuumtrockenschrank bei 50°C bis zur Trockene eingeengt. Der Rückstand wird durch Anreiben mit Äther zur Kristallisation gebracht, mit Äther nachgewaschen und nochmals getrocknet. Verunreinigung durch Na⁺ bzw. Br⁻ kann nicht nachgewiesen werden. Der Gehalt nach spektralphotometrischer Bestimmung ($\lambda = 251,5$ nm) liegt bei ca. 99%. Schmelzpunkte und CHN-Analyse sind in Tab. 22 angegeben.

+ Mittelwerte aus jeweils zwei Versuchen (Temp. 20 $\pm$ 1,0°C)

Tab. 22:

Molekulargewichte, Fließpunkte und C, H, N-Analyse der Benzilonium-n-Alkylsulfonate

Anion	Mol.Gew.	Fp. °C	Soll %			Gefunden %		
			C	H	N	C	H	N
$C_6H_{13}SO_3^-$	519,7	109	64,7	7,9	2,7	64,8	7,3	2,7
$C_8H_{17}SO_3^-$	547,8	98	65,8	8,3	2,5	65,9	8,0	2,4
$C_{10}H_{21}SO_3^-$	575,8	81	66,7	8,6	2,4	66,7	8,3	2,4
$C_{12}H_{25}SO_3^-$	603,9	67	67,6	8,8	2,3	67,6	8,4	2,0

6. Buccaler Resorptionstest

Zur Ermittlung der Resorption der Hexyl- bis Dodecylhomologen der Benzilsäurecholinesterbromide werden 4 bzw. 5 Probanden herangezogen. 25 ml einer $1,0 \times 10^{-2} M$ wäßriger Arzneistofflösung (HCl 0,01 n) werden nach vorangegangener Spülung mit Wasser in die Mundhöhle genommen und verbleiben 5 Sekunden bzw. Minuten. Bei vorgeneigtem Kopf wird die Arzneistofflösung in einen 100 ml Meßkolben gegeben, mit 3 x 20 ml Wasser nachgespült und auf 100 ml ergänzt. Ca. 20 ml werden durch ein Membranfilter ($0,45 \mu$, Millipore Filter Corp. Bedford USA) gepresst. Vom Filtrat werden die ersten 2 ml verworfen, 10 ml in einen Scheide-

trichter (200 ml) pipetiert und auf 100 ml Wasser ergänzt. Nach Zusatz von 2 ml Pyrrophosphatpuffer ($\text{pH} = 8,6$, $\mu = 0,1$) und 1 ml einer wäßrigen Methylorangelösung ($5,0 \times 10^{-3} \text{ Mol/l}$) wird mit $4 \times 20 \text{ ml}$ Chloroform DAB_7 (E.MERCK, Darmstadt) jeweils eine Stunde ausgeschüttelt. Es erfolgt quantitative Extraktion der Arzneistoffkationen mit den Methylorangeanionen in Form von Ionenpaaren in die organische Phase (15,66). Die Chloroformphasen werden vereinigt und auf 100 ml ergänzt. Die Bestimmung der Konzentration erfolgt spektralphotometrisch bei $\lambda = 474 \text{ nm}$ (PMQ 3, C.ZEISS, Oberkochen). Auf diese Weise ermittelt man $1/10$ des noch vorhandenen eingesetzten Arzneistoffes in $\mu \text{ Mol}$. Die Gültigkeit des Lambert-Beerschen Gesetzes wird durch Messungen von Ausschüttelungen verschiedener Konzentration überprüft. Messungen von Extraktionen speichelhaltiger und reiner wäßriger Lösungen liefern identische Ergebnisse. Die Prozentuale Konzentrationsabnahme pro Proband und Homologem ist in Tab. 23 dargestellt.

Tab. 23:

Prozentuale Konzentrationsabnahme der homologen Benzilsäure-
cholinesterbromide pro Proband bei buccaler Resorption und
Mittelwerte (Mw) (R = Alkylkette)

R	% nach 5 sek.						% nach 5 min.					
	Proband					Mw	Proband					Mw
	1	2	3	4	5		1	2	3	4	5	
C ₆ H ₁₃ -	-	-	-	-	-	-	4,7	2,1	0,2	6,5	3,3	5,4
C ₇ H ₁₅ -	-	-	-	-	-	-	3,7	3,4	4,9	3,4	4,4	4,0
C ₈ H ₁₇ -	5,1	5,4	5,7	5,1	5,4	5,3	17,9	3,6	1,5	0,5	6,1	6,3
C ₉ H ₁₉ -	1,0	4,6	5,9	1,1	-	3,1	21,7	18,4	20,7	24,3	28,2	22,7
C ₁₀ H ₂₁ -	11,9	5,4	6,4	2,1	-	6,4	36,5	23,2	28,9	25,8	31,8	29,2
C ₁₁ H ₂₃ -	7,0	2,9	2,1	2,1	-	3,5	76,6	50,2	78,8	45,2	61,7	64,9
C ₁₂ H ₂₅ -	28,2	31,3	20,1	19,2	-	24,7	69,2	63,2	85,3	76,0	70,3	73,0

IV. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit werden die physikalisch-chemischen Eigenschaften homologer quartärer Ammoniumverbindungen vom Typ der Cholinesterbromide untersucht. Im Hinblick auf ihre Resorption in-vivo aus dem Gastro-Intestinaltrakt werden Verteilungsversuche in Mehrkompartimentsystemen (Wasser/n-Octanol bzw. Wasser/n-Octanol/Wasser) vorgenommen und die Ionenpaardissoziationskonstanten in n-Octanol und seinen Wassermischungen, sowie Verteilungskoeffizienten und Phasenübergangsgeschwindigkeitskonstanten der eingesetzten Homologen bestimmt.

Es ergeben sich im einzelnen folgende Gesetzmäßigkeiten:

1. Homologe quartäre Benzilsäurecholinester(N-(2-Benziloxyl-oxyäthyl)-N, N-dimethyl-N-alkylammoniumbromide) zeigen bei einer Kettenlänge von 5 - 7 Kohlenstoffatomen ein Schmelzpunktminimum, eine verstärkte Abnahme der Wasserlöslichkeit und ein Maximum der Löslichkeit in n-Octanol. Die Oberflächenaktivität nimmt dagegen kontinuierlich mit steigender Kettenlänge zu.
2. In der organischen Phase liegen die quartären Ammoniumverbindungen zum größten Teil als Ionenpaare vor, die mit pK-Werten zwischen 4 und 5 nur schwach dissoziieren. Dieser Befund stärkt die Annahme der Ionenpaarresorption dieser Verbindungen in-vivo.

Die Ermittlung der Ionenpaardissoziationskonstanten erfolgt konduktometrisch und durch Verteilungsverfahren. Die Ergebnisse sind gleichwertig.
3. Wasserzusatz zu n-Octanol bis zur Sättigung führt zu einer

Verringerung der schwachen Ionenpaardissoziation. Sie erhöht sich mit steigender Zahl der Kohlenstoffatome in der Seitenkette des quartären N-Atoms. Die pK -Werte sind den TAFT'schen Substituentenkonstanten proportional.

4. Bei halblogarithmischer Auftragung ergeben sich lineare Beziehungen zwischen den n -Octanol/Wasser Verteilungskoeffizienten der Homologen und ihrer Kettenlänge. Salzzusatz führt zu einer Erhöhung des Verteilungskoeffizienten.
5. Mit steigender Rührgeschwindigkeit, Ausgangskonzentration und Temperatur erhöht sich die Geschwindigkeit der Gleichgewichtseinstellung.

6. Beim Phasenübertritt hydrophiler Verbindungen (Wasser - n -Octanol) ist die Diffusion durch die organische adhärierende Schicht geschwindigkeitsbestimmend. Die Geschwindigkeitskonstanten für den Übergang aus der wässrigen in die organische Phase steigen linear mit dem entsprechenden Verteilungskoeffizienten an, während die Konstanten der Rückreaktion davon unbeeinflusst bleiben.

Mit zunehmender Kettenlänge wird bei Phasenübertritt die Diffusion durch die wässrige adhärierende Schicht geschwindigkeitsbestimmend. Die Konstanten für den Übergang aus der wässrigen in die organische Phase sind damit vom Verteilungskoeffizienten unabhängig. Die Konstanten für die Rückreaktion fallen dagegen linear mit zunehmendem Verteilungskoeffizienten ab.

7. Mit zunehmender Kettenlänge, in Gegenwart von Salzen und höhermolekularen Anionen (n -Alkylsulfonate) verringern sich die Gleichgewichtshalbwertszeiten für die Verteilung

im "Dreiphasenmodell" und streben einem Grenzwert zu. Die in-vitro Verfügbarkeit dissoziierter Arzneistoffe kann durch solche Maßnahmen gesteigert werden.

8. Bei Verteilung unter "sink"-Bedingungen im "Dreiphasenmodell" - dies kommt der Resorption in-vivo am nächsten resultiert ein parabolischer Zusammenhang zwischen Verteilungskoeffizient und Verteilungsgeschwindigkeit. Bei einem n-Octanol/Wasser Verteilungskoeffizienten von 1 ergibt sich ein Maximum der Übertrittsgeschwindigkeit. Dies ist ein Hinweis darauf, daß ein Verteilungskoeffizient von 1 auch bei dissoziierten Arzneistoffen physiologisch am günstigsten für die Resorption ist.
9. Kettenverlängerung am Kation als auch am Anion hat auf die Größe des Verteilungskoeffizienten und der Phasenübertrittsgeschwindigkeitskonstanten den gleichen Einfluß.
10. Die Ergebnisse aus in-vitro Versuchen werden mit Werten der buccalen Resorption verglichen. Da neben der Resorption der quartären Verbindungen vermutlich eine starke Adsorption an Eiweiß und Mucine der Mundschleimhaut erfolgt, ist die buccale Resorptionsmethode bei den untersuchten dissoziierten Arzneistoffen für eine Bestätigung der in-vitro Versuche ungeeignet.

V. Literatur

- (1) ALBERT A., "Selective Toxicity" Methuen und Co., Ltd., London 1965, S. 131
- (2) ARIENS A.J., "A General Introduction to the Field of Drug-Design" in Ariens E.J. (Hrsg.) "Drug Design" (Vol. 1 Medicinal Chemistry Vol. 11) Academic Press, 1971, S. 1 f.
- (3) BARROW G.M., "Physikalische Chemie", Vieweg Verlag, Braunschweig 2. Auflage 1972
- (4) BECKETT A.H., MOFFATT A.C., J.Pharm. Pharmac., 20 S, 239 (1968)
- (5) BECKETT A.H., MOFFATT A.C., ibid., 21 S, 139 (1969)
- (6) BECKETT A.H., MOFFATT A.C., ibid., 21 S, 144 (1969)
- (7) BECKETT A.H., HOSSIE R.D., "Buccal Absorption of Drugs" in Brodie B.B., Gillette J.R. "Handbook of Experimental Pharmacology", Springer Verlag, Heidelberg, 1971, S. 25 f.
- (8) BRANDSTRÖM A., Acta pharm. Suec., 1, 145 (1964)
- (9) BRDICKA R., "Grundlagen der physikalischen Chemie" VEB Verlag der Wissenschaften, Berlin 1965, S. 595
- (10) BREUSCH F.L., Fortschr. Chem. Forsch., 12, 119 (1969)
- (11) BRODIE B.B., HOGGEN C.A.M., J. Pharm. Pharmacol., 2, 345 (1957)
- (12) BÜCHI J., "Grundlagen der Arzneimittelforschung und der synthetischen Arzneimittel", Birkhäuser Verlag, Basel 1963, S. 335 f.

- (13) BÜCHI J., PERLIA X., "Beziehungen zwischen den physikalisch-chemischen Eigenschaften und der Wirkung von Lokalanästhetika" Editio Cantor, 1. Aufl. Aulendorf i. Württ. 1962
- (14) CAVALLITO C.J., O'DELL T.B., J. Amer. pharmac. Assoc., 47, 169 (1958)
- (15) CHATTEN L.G., OKAMURA K.O., J. pharm. Sci., 62, 1328 (1973)
- (16) CHOULIS N.H., J. pharm. Sci., 61, 293 (1972), *ibid.* 61, 1325 (1972)
- (17) DAVIS S.S., HIGUCHI T., RYTTING J.H., J. Pharm. Pharmacol., 24 S, 30 (1972)
- (18) DEARDEN J.C., TOMLINSON E., J. Pharm. Pharmacol., 23 S, 68 (1971)
- (19) DEARDEN J.C., TOMLINSON E., *ibid.* 23 S, 73 (1971)
- (20) DIBBERN H.W., Arzneimittelforsch., 16, 177 (1966), *ibid.* 16, 1304 (1966)
- (21) DIBBERN H.W., SCHOLZ G.H., Arzneimittelforsch., 19, 1140 (1969)
- (22) DOLUISIO J.T., SWINTOSKY J.V., J. pharm. Sci., 53, 597 (1964)
- (23) EDWARDS L.J., Trans. Faraday Soc., 47, 1191 (1951)
- (24) ENGELHARDT A., WICK H., Arzneimittelforsch., 10, 763 (1960)
- (25) EVANS D.F., GARDAM P., J. phys. Chem., 72, 3281 (1968)
ibid. 73, 158 (1969)
- (26) FELDMAN S., RICHARDSON J., FREEMAN S., POLLOCK S.,
BERGER J., KAPLAN F., RHOA G., J. pharm. Sci., 63, 454 (1974)

- (27) FLIESE G., PERRIN H.J., J. pharm. Sci., 56, 599 (1969)
- (28) FLYNN G.L., J. pharm. Sci., 60, 345 (1971)
- (29) FLYNN G.L., YALKOWSKY S.H., J. pharm. Sci., 61, 838 (1972)
- (30) FRÖMMING K.H., LIPPOLD B.C., GARRETT E.R., Mitteilungen
Dtsch. Pharm. Gesellschaft, 304, 205 (1971)
- (31) FÜRST W., FALK M., Pharmazie, 25, 205 (1970)
- (32) FUOSS R.M., J. Amer. chem. Soc., 57, 488 (1935)
- (33) FUOSS R.M., KRAUS C.C., J. Amer. chem. Soc., 55, 476 (1933)
- (34) GAGINELLA T.S., BASS P., PERRIN H.J., VALLNER J.J.,
J. pharm. Sci., 62, 1121 (1973)
- (35) GARRETT E.R., CHEMBURKAR P.B., 57, 949 (1968)
- (36) GIBALDI M., GRUNDHOFER B., J. pharm. Sci., 62, 343 (1973)
- (37) GINZBURG B.Z., KATCHALSKY A., J. Gen. Physiol., 47, 403
(1963)
- (38) GRABOWSKA I., Acta Polon. Pharm., 28, 308 (1971)
- (39) GUSTAVII K., SCHILL G., Acta pharm Suec., 3, 241 (1966)
- (40) HANSCH C., DUNN W.J., J. pharm. Sci., 61, 1 (1972)
- (41) HANSCH C., CLAYTON J.M., J. pharm. Sci., 62, 1 (1973)
- (42) HANSCH C., GLAVE W.R., Mol. Pharmacol., 7, 337 (1971)
- (43) HERZOG K.A., SWARBRICK J., J. pharm. Sci., 59, 1759 (1970)
- (44) HINTON J.F., AMIS E.S., Chem. Rev., 71 627 (1971)
- (45) HO N.F.H., HIGUCHI W.I., J. pharm. Sci. 60, 537 (1971)
- (46) HOGBEN C.A.M., TOCCO D.J., BRODIE B.B., SCHANKER L.S.,
J. Pharmacol. exp. Ther., 125, 275 (1959)
- (47) HOWARD S.A., FARVAR M.A., SUZUKI A., HIGUCHI W.I.,
J. pharm. Sci., 58, 1325 (1969), *ibid.*, 58, 1330 (1969)
- (48) ING H.R., Fortschr. Arzneimittelforsch., 7, 305 (1964)
- (49) IRWIN G.M., KOSMANBUDER H.B., DITTERT L.W., STAPLES R.,

- MISHER A., SWINTOWSKY J.V., J. pharm Sci., 58, 313 (1969)
- (50) IWASA J., FUJITA T., HANSCH C., J. med. Chem., 8, 150 (1959)
- (51) KAKEMI K., SEZAKI H., MURANISHI S., TSUJIMURA Y., Chem. pharmac. Bull., 17, 1641 (1969)
- (52) KAKEMI K., SEZAKI H., KONDO T., Chem. pharmac. Bull., 17, 1864 (1969)
- (53) KAY R.L., ZAWOYSKI C., EVANS D.F., J. phys. Chem., 69, 4208 (1965)
- (54) KLINK P.R., COLAIZZI J.L., J. pharm. Sci., 62, 97 (1973)
- (55) KNABE J., Dt. Apotheker Ztg., 98, 874 (1956)
- (56) KONDRITZER A.A., ZVIRBLIS P., GOODMAN A., PAPLANUS S.H., J. pharm. Sci., 57, 1142 (1968)
- (57) KORTÜM G., "Lehrbuch der Elektrochemie" Verlag Chemie, Weinheim Bergstraße, 1966, S. 209, 242 f.
- (58) KRATOCHVILL B., YEAGER H.L., Fortschr. chem. Forsch., 27, 1 (1972)
- (59) KÜHLING V., Dissertation, München, 1971
- (60) LEO A., HANSCH C., ELKINS D., Chem. Rev., 71, 525 (1971)
- (61) LEVINE R.R., "Intestinal Absorption" in Rabinowitz J.L. und Meyerson R.M. (Hrsg.), "Absorption Phenomena" (Topics in medicinal Chemistry, Vol. 4), Wiley-Interscience, New York 1971, S. 41 f.
- (62) LEVINE R.R., BLAIR R.M., CLARK B.B., J. Pharmacol. exp. Ther., 114, 78 (1955)
- (63) LEVY G., MATSUZAWA T., J. pharm. Sci., 54, 1003 (1965)
- (64) LIEN E.J., Drug intel. and chem. Pharm., 4, 7 (1970)
- (65) LIEN E.J., HANSCH C., ANDERSON C., J. med. Chem., 11, 430 (1968)

- (66) LIPPOLD B.C., Pharmazie, 28, 715 (1973)
- (67) LIPPOLD B.C., ADEL M.S., Arch. Pharm., 302, 417 (1972)
- (68) LIPPOLD B.C., Dissertation, München 1969
- (69) LIPPOLD B.C., BIEDERMANN J., Pharmazie, 29, 593 (1974)
- (70) LIPPOLD B.C., unveröffentlichte Daten
- (71) MARTIN - SMITH M., SMAIL G.A., STENLAKE J.B., J.Pharm. Pharmacol., 19, 561 (1967)
- (72) MASAKI B.W., LIEN E.J., BILES J.A., Acta pharm. Suec., 10, 43 (1973)
- (73) MICHAILOVA D., NATSCHEVA R., OWTSCHAROV R., Pharmazie, 28, 208 (1973)
- (74) MODIN R., SCHIL G., Acta pharm. Suec., 7, 585 (1970)
- (75) MUKERJEE P., Advan.Colloid Interface Sci., 1, 241 (1967)
- (76) MURTHY K.S., ZOGRAFI G., J.pharm.Sci., 59, 1281 (1970)
- (77) NIEBERGALL P.J., PATIL M.Y., SUGITA E.T., J.pharm.Sci., 56, 943 (1967)
- (78) PENNISTON J.T., BECKETT L., BENTLEY D.L., HANSCH C., Mol.Pharmacol., 5, 333 (1969)
- (79) PERRIN J.H., J.Pharm.Pharmacol., 19, 25 (1967)
- (80) PERRIN J.H., VALINER J.J., J.Pharm.Pharmacol., 22, 758 (1970)
- (81) PFEFFER M., SCHOR J.M., J.pharm.Sci., 61, 1223 (1972)
- (82) PLAKOGIANNIS F.M., LIEN E.J., HARRIS C., BILES J.A., J.pharm.Sci., 59, 197 (1970)
- (83) RIGGS D.S., "The Mathematical Approach to Physiological Problems", The M.T.I. Press, London 1967
- (84) ROBERTSON J.S., BODE O., J.Pharm.Pharmacol., 22, 423 (1970)

- (85) ROSANO H.L., DUBY P., SCHULMANN J.H., J.phys.Chem.,
65, 1704 (1961)
- (86) SCHANKER L.S., "Physiological Transport of Drugs" in Advances in Drug Research, Vol.1, Academic Press, London
1964, S. 71 f.
- (87) SCHANKER L.S., J.med.pharm.Chem., 2, 343 (1960)
- (88) SCHILL G., MARSH M., Svensk.Farm.Tidskr., 67, 385 (1963)
- (89) SCHILL G., Solv.Extr.Rev., in Druck
- (90) SCHÖNENBERGER H., BRINKMANN R., BAMANN E., Arch.Pharm.,
297, 51 (1964)
- (91) SEYDEL J.K., WASSERMANN O., Chimie Therap., 4, 427 (1973)
- (92) SHAW D.J., "Introduction in Colloid and Surface Chemistry"
Butterworth, London 1966
- (93) SHEDLOVSKY T., UHLIG H.H., J.Gen.Physiol., 17, 563 (1933)
- (94) SOLLNER K., "The Basic Electrochemistry of Liquid Mem-
branes" in Sherwood J.N., Chadwick A.V., "Diffusion Pro-
cesses" Gordon and Beach Science Publishers, London 1971,
S. 655 f.
- (95) SPEISER P., "Bioverfügbarkeit von Arzneistoffen" Schriften-
reihe der medizinisch pharmazeutischen Studiengesellschaft
E.V., Heft 6, Umschau Verlag Frankfurt/Main
- (96) STEHLE R.G., HIGUCHI W.I., J.pharm.Sci., 56, 1367 (1967)
- (97) STEHLE R.G., HIGUCHI W.I., ibid., 61, 1922 (1972)
- (98) STEHLE R.G., HIGUCHI W.I., ibid., 61, 1931 (1972)
- (99) SUZUKI A., HIGUCHI W.I., HO N.F.H., J.pharm.Sci.,
59, 644 (1970)
- (100) SUZUKI E., TSUIKIGI M., MURANISHI S., SEZAKI H., KAKEMI
late K., J.Pharm.Pharmacol., 24, 138 (1972)

- (101) SZWARC M., (Hrsg.), "Ion and Ionpairs in organic reactions"
(Vol.1) Wiley Interscience, New York 1972, S. 1 f.
- (102) TAFT R.W., J.Amer.Chem.Soc., 74, 2729 (1952), ibid.,
75, 4231 (1953), ibid., 76, 305 (1954)
- (103) VORA K.R.M., HIGUCHI W.I., HO N.F.H., J.pharm.Sci.,
61, 1785 (1972)
- (104) WAGNER J.G., J.pharm.Sci., 50, 359 (1961)
- (105) WAGNER J.G., "Biopharmaceutics and relevant Pharmacokinetics", Drug intel. Publications, Hamilton, Illinois 1971
- (106) WELLS P.R., Chem.Rev., 62, 171 (1962)
- (107) YALKOWSKY S.H., FLYNN G.L., J.pharm.Sci., 62, 210 (1973)
- (108) YALKOWSKY S.H., FLYNN G.L., SLUNIK T.G., J.pharm.Sci.,
61, 852 (1972)
- (109) YEH K.C., HIGUCHI W.I., J.pharm.Sci., 61, 1648 (1972)
- (110) YOUNG J.M., HILEY R., BURGEN A.S.V., J.Pharm.Pharmacol.,
24, 950 (1972)
- (111) YUNKER M.H., BORODKIN S., J.pharm.Sci., 60, 52 (1971)

LEBENS LAUF

Gerhard Ferdinand Schneider	geboren am 22. 7. 1946 in Haar bei München als Sohn des Kaufmanns Jakob Schneider und seiner Ehefrau Maria, geb. Limmer
Schulbildung	1952 - 1957 Volksschule a.d. Turnerstr. in München-Waldtrudering 1957 - 1966 Asam-Gymnasium, München (vormals Frühlingsoberrealschule)
Reifeprüfung	19. 7. 1966 in München
Wehrdienst	Dez. 1972 - März 1973 München
Berufsausbildung	
Praktikantenzeit	1966 - 1968 Prinzregenten - Apotheke München, Apotheker Robert Lordt
Pharmazeutisches Vorexamen	10. 9. 1968 in München
Studium der Pharmazie	WS 1968 - SS 1971 Universität München
Staatsexamen	8. 11. 1971
Approbation als Apotheker	1. 2. 1972
Wissenschaftliche Arbeit	Feb. 1972 - August 1974 unter Anleitung von Frau Prof. Dr. E. Ullmann am Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München mit finanzieller Unterstützung nach GFG

